市販直後調査
平成 25 年 5 月～平成 25 年 11 月

2013 年 5 月（第 2 版）

日本標準商品分類番号
872499

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 に準拠して作成

劇薬／処方せん医薬品（注意-医師等の処方せんにより使用すること）

週一回投与

2型糖尿病治療剤
薬価基準収載

ビデュリオン® 皮下注用 2mg

持続性エキセナチド注射剤
BYDUREON®

剤形	注射剤		
製剤の規制区分	劇薬、処方せん医薬品 注意－医師等の処方せんにより使用すること		
規格・含量	1 バイアル中エキセナチドを 2.6mg 含有する*。 *本剤 1 バイアルに添付専用懸濁溶液を加え懸濁した薬液を投与する場合、投与される薬液はエキセナチドとして 2mg を含む。		
一般名	和名：エキセナチド（JAN） 洋名：Exenatide（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	2012 年 3 月 30 日	2013 年 2 月 22 日	2013 年 5 月 16 日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：アストラゼネカ株式会社 販売提携：ブリストル・マイヤーズ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター Tel：0120-189-115/Fax：06-6453-7376 医療関係者向けホームページ (MediChannel) http://med.astrazeneca.co.jp/ ブリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部 Tel：0120-093-507/Fax：03-6705-7954 医療関係者向けホームページ http://www.bms.co.jp/medical/index.html		

本 IF は 2013 年 5 月（第 2 版）の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ http://www.info.pmda.go.jp/ にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下，添付文書と略す）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある．

医療現場では，当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した．

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下，IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した．その後，医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて， 平成 10 年 9 月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた．

更に 10 年が経過した現在，医薬品情報の創り手である製薬企業，使い手である医療現場の薬剤師，双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて，平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された．

2. IF とは

IFは「添付文書等の情報を補完し，薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる．

ただし，薬事法・製薬企業機密等に関わるもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたIFは，薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．

［IFの様式］

① 規格はA4版，横書きとし，原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し，一色刷りとする．ただし，添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には，電子媒体ではこれに従うものとする．
② IF記載要領に基づき作成し，各項目名はゴシック体で記載する．
③ 表紙の記載は統一し，表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし，2 頁にまとめる．

［IFの作成］

① IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される．
② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する．
③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される．
④ 製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない．
⑤ 「IF記載要領 2008」により作成されたIFは，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する．企業での製本は必須ではない．

［IFの発行］

① 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下，「IF記載要領 2008」と略す）は，平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる．
② 上記以外の医薬品については，「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない．
③ 使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される．

3. IF の利用にあたって

「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」においては，従来の主に MR による紙媒体での提供に替え，PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている．情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則で，医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした．

電子媒体のIFについては，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている．

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが，IFの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ，IFの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IFが改訂されるまでの間は，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IFの使用にあたっては，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり，その取扱いには十分留意すべきである．

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい．しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある．IFは日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない．

また製薬企業は，IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり，今後インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある．

（2008 年 9 月）

目　　次

Ⅰ. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 2

Ⅱ. 名称に関する項目 3
1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法） 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4
7. CAS 登録番号 4

Ⅲ. 有効成分に関する項目 5
1. 物理化学的性質 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法 6
4. 有効成分の定量法 6

Ⅳ. 製剤に関する項目 7
1. 剤　形 7
2. 製剤の組成 7
3. 注射剤の調製法 8
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 8
5. 製剤の各種条件下における安定性 9
6. 溶解後の安定性 9
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
8. 生物学的試験法 9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 10
10. 製剤中の有効成分の定量法 10
11. 力　価 10
12. 混入する可能性のある夾雑物 10
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 10
14. その他 10

Ⅴ. 治療に関する項目 11
1. 効能又は効果 11
2. 用法及び用量 11
3. 臨床成績 12

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 31
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 31
2. 薬理作用 31

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 42
1. 血中濃度の推移・測定法 42
2. 薬物速度論的パラメータ 53
3. 吸　収 53
4. 分　布 54
5. 代　謝 55
6. 排　泄 55
7. 透析等による除去率 56

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 57
1. 警告内容とその理由 57
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 57
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 57
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 57
5. 慎重投与内容とその理由 58
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 59
7. 相互作用 66
8. 副作用 70
9. 高齢者への投与 82
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 82
11. 小児等への投与 83
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 83

13. 過量投与 84
14. 適用上の注意 84
15. その他の注意 86
16. その他 89

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 90
1. 薬理試験 90
2. 毒性試験 91

Ⅹ. 管理事項に関する項目 96
1. 規制区分 96
2. 有効期間又は使用期限 96
3. 貯法・保存条件 96
4. 薬剤取扱い上の注意点 96
5. 承認条件等 103
6. 包　装 103
7. 容器の材質 103
8. 同一成分・同効薬 103
9. 国際誕生年月日 103
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 103
11. 薬価基準収載年月日 103
12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の
年月日及びその内容 103
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 103
14. 再審査期間 103
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 104
16. 各種番号 104
17. 保険給付上の注意 104

ⅩⅠ. 文　献 105
1. 引用文献 105
2. その他の参考文献 107

ⅩⅡ. 参考資料 108
1. 主な外国での発売状況 108
2. 海外における臨床支援情報 109

ⅩⅢ. 備　考 111
その他の関連資料 111

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビデュリオン皮下注用2 mg（以下、本剤）の有効成分であるエキセナチドは、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1：glucagon like peptide-1）の主成分であるGLP-1（7-36）amideの対応部分のアミノ酸配列において53%の相同性を示し、化学合成により製造されている。本剤はGLP-1受容体作動薬に分類される2型糖尿病治療薬である。薬理作用については、膵β細胞からのグルコース依存性のインスリン分泌促進作用、高血糖時における過度のグルカゴン分泌抑制作用などが考えられており、2型糖尿病患者の血糖コントロールを改善する。

エキセナチドは、2005年4月に1日2回投与製剤のバイエッタ皮下注として米国において世界で初めて承認を取得した。日本においては2010年10月に製造販売承認を取得し、2012年3月現在、世界約90の国及び地域で承認されている。

本剤は、新しく開発されたエキセナチドの週1回投与製剤である。徐放性製剤である本剤は、エキセナチドを生分解性のポリ乳酸・グリコール酸共重合体（PLG）のマイクロスフェア内に包埋することにより、週1回の皮下投与で、エキセナチドを1日2回皮下投与するバイエッタ皮下注と同様な効果を示すように設計されている。本剤は皮下投与するとPLGが徐々に分解され、長時間にわたり循環血中にエキセナチドを放出するため、有効成分であるエキセナチドによる効果が持続し、週1回投与で2型糖尿病患者の血糖コントロール改善を可能とした。

本剤は、イーライリリー社及びアミリン社が2001年から共同開発を開始し、欧州連合（EU）では2011年6月に、米国では2012年1月に承認された。2012年3月現在、英国、ドイツ、ルーマニア、アイルランドで市販され、医療現場で使われている。

日本においては、本剤は週1回投与による2型糖尿病患者に対する有効性と安全性が臨床試験により確認され、2012年3月に2型糖尿病［ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤（各薬剤単独療法又は併用療法を含む）による治療で十分な効果が得られない場合に限る。］の効能・効果で日本イーライリリー株式会社が製造販売承認を取得した。その後、2012年11月にアストラゼネカ株式会社に承継した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 世界で初めての週 1 回投与の 2 型糖尿病治療薬である。

(2) 週 1 回投与で安定かつ優れた HbA_{1c} 値改善効果を示す。

(3) 空腹時および食後血糖値の上昇を抑制する。

(4) 日本人及びアジア人を対象とした第Ⅲ相臨床試験[スルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤(各薬剤単独療法又は併用療法を含む)]において、安全性評価対象818例(うち日本人患者556例)中426例(52.1%)に副作用が認められた。

主なものは、注射部位硬結161例(19.7%)、悪心104例(12.7%)、嘔吐62例(7.6%)、注射部位そう痒感55例(6.7%)、便秘49例(6.0%)、下痢43例(5.3%)等であった。(承認時)

重大な副作用として、低血糖、腎不全、急性膵炎、アナフィラキシー反応、血管浮腫、腸閉塞があらわれることがある。(70頁参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビデュリオン®皮下注用 2mg

(2) 洋名

BYDUREON® 2mg

(3) 名称の由来

BY-DUR-EON の 3 節からなっており、BY は Byetta からの継承、DUR は Duration から来ており、薬効が継続すること、EON は無限に長いという意味の単語で、Long acting であることを意味している。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

エキセナチド (JAN)

(2) 洋名(命名法)

Exenatide (JAN)

Exenatide (INN)

(3) ステム

ペプチド/糖ペプチド: -tide

3. 構造式又は示性式

H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-
1 5 10 15
Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-
20 25 30 35
Pro-Ser-NH_2
39

4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{184}H_{282}N_{50}O_{60}S$

分子量 : 4186.57

5. 化学名（命名法）

和名：L-ヒスチジルグリシル-L-グルタミルグリシル-L-トレオニル-L-フェニルアラニル-
L-トレオニル-L-セリル-L-アスパルチル-L-ロイシル-L-セリル-L-リシル-
L-グルタミニル-L-メチオニル-L-グルタミル-L-グルタミル-L-グルタミル-L-アラニル-
L-バリル-L-アルギニル-L-ロイシル-L-フェニルアラニル-L-イソロイシル-
L-グルタミル-L-トリプトファニル-L-ロイシル-L-リシル-L-アスパラギニルグリシルグ
リシル-L-プロリル-L-セリル-L-セリルグリシル-L-アラニル-L-プロリル-L-プロリル-
L-プロリル-L-セリンアミド

洋名：L-histidylglycyl-L-glutamylglycyl-L-threonyl-L-phenylalanyl-L-threonyl-L-seryl-L-aspartyl-
L-leucyl-L-seryl-L-lysyl-L-glutaminyl-L-methionyl-L-glutamyl-L-glutamyl-L-glutamyl-
L-alanyl-L-valyl-L-arginyl-L-leucyl-L-phenylalanyl-L-isoleucyl-L-glutamyl-L-tryptophanyl-
L-leucyl-L-lysyl-L-asparaginylglycylglycyl-L-prolyl-L-seryl-L-serylglycyl-L-alanyl-L-prolyl-
L-prolyl-L-prolyl-L-serinamide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：LY2148568（治験番号）

7. CAS 登録番号

141732-76-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

溶媒	溶解濃度 (mg/mL)	溶解性
アセトニトリル	＜0.1	ほとんど溶けない
ジメチルホルムアミド	11	やや溶けにくい
ジメチルスルホキシド	＞100	溶けやすい
エタノール(99.5)	＜0.1	ほとんど溶けない
2-プロパノール	＜0.1	ほとんど溶けない
メタノール	10	溶けにくい
水	＞100	溶けやすい
クエン酸塩緩衝液, pH 3.0	152	溶けやすい
酢酸塩緩衝液, pH 4.5	161	溶けやすい
リン酸塩緩衝液, pH 6.5	163	溶けやすい
トリス緩衝液, pH 8.0	182	溶けやすい

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

等電点: 5.3

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

試験		保存条件			保存形態	保存期間	結果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		−20℃	--	暗所	ガラス瓶(閉栓)	48ヵ月	変化なし
加速試験		5℃	--	暗所	ガラス瓶(閉栓)	12ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度及び湿度	25℃	60% RH	暗所	ガラス瓶(開栓)	6ヵ月	類縁物質の増加
	光	成り行き温度	--	曝光	ペトリ皿	総照度 120 万 lux・hr 以上、及び総近紫外放射エネルギー200W・hr/m^2 以上	類縁物質の増加

(2) 強制分解による生成物

酸化体等の類縁物質

3. 有効成分の確認試験法

アミノ酸分析法、質量分析法、液体クロマトグラフィーによる。

4. 有効成分の定量法

たん白質定量法による。

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤　形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

本剤は専用懸濁用液で用時懸濁して用いる注射剤である。

販　売　名	ビデュリオン皮下注用 2mg
形　　態	キット製剤
区　　別	用時懸濁
剤　　形	注射剤
規　　格	1 バイアル中エキセナチドを 2.6mg 含有する*。 *本剤 1 バイアルに添付専用懸濁溶液を加え懸濁した薬液を投与する場合、投与される薬液はエキセナチドとして 2mg を含む。
性　　状	白色の粉末

専用懸濁用液

pH	5.8～7.2
浸 透 圧 比 （生理食塩液に対する比）	約 1
性 状	無色澄明～微黄色～微褐色の液

(2) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

販　売　名	ビデュリオン皮下注用 2mg
成分・含量 （1 バイアル中）	エキセナチド　　2.6 mg

(2) 添加物

販　売　名		ビデュリオン皮下注用 2mg
成分・含量 （1 バイアル中）	添加物	*d,l*-ラクチド・グリコリド共重合体（50:50）　48.4 mg 精製白糖　1.0 mg

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

専用懸濁用液（0.75mL）

成分・含量 （1 シリンジ中）	添加物		
		カルメロースナトリウム	23 mg
		塩化ナトリウム	5.0 mg
		ポリソルベート 20	0.77 mg
		リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.74 mg
		リン酸一水素ナトリウム・七水和物	0.62 mg

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

本剤はキット製剤であることから、専用懸濁用液及び注射針は必ず付属のものを使用し、他の注射器等は使用しないこと。本剤は、必ず添付の取扱説明書を読んでから、使用すること。

1) 使用前に専用懸濁用液に濁りが無く浮遊物が無いか確認すること。

2) 本剤は専用懸濁溶液と懸濁後、すぐに投与すること。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

懸濁後、白色から白濁色になったことが確認できたときのみ使用すること。

5. 製剤の各種条件下における安定性

(1) エキセナチドマイクロスフェア:長期保存、加速及び苛酷試験

「5℃」条件下にて、36ヵ月間安定であった。

「25℃、60%RH」条件下にて、6ヵ月間安定であった。

光に対しては、曝光下で類縁物質の増加が認められたため、遮光保存が必要であった。

試 験		保存条件			保存形態	保存期間	結 果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		5℃	-	-	バイアル	36ヵ月	変化なし
加速試験		25℃	60% RH	-	バイアル	6ヵ月	変化なし
苛酷試験	光	5℃	-	曝光	バイアル	総照度120万lux・hr以上 総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m^{2}以上	類縁物質の増加

(2) エキセナチドマイクロスフェア:室温安定性試験

30℃以下で保存するとき、4 週間まで安定であった。

試 験	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
室温安定性試験	30℃	バイアル	4 週間	変化なし

(3) 専用懸濁用液:室温安定性試験

試 験		保存条件			保存形態	保存期間	結 果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		5℃	−	−	ガラスシリンジ	36ヵ月	変化なし
		25℃	60%RH	−	ガラスシリンジ	36ヵ月	変化なし
加速試験		40℃	75%RH	−	ガラスシリンジ	6ヵ月	変化なし
苛酷試験	光	5℃	−	曝光	ガラスシリンジ	総照度120万lux・hr以上 総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m^{2}以上	変化なし

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィーによる。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーによる。

11. 力　価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

切断体等

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

薬物放出性

徐放性製剤である本剤を2型糖尿病患者に週1回皮下投与したときの薬物放出性プロファイルは、「Ⅶ.薬物動態に関する項目　1.血中濃度の推移・測定法　(3)臨床試験で確認された血中濃度　2) 単回投与時の薬物動態（外国人）」の項参照。

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

2 型糖尿病

ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤（各薬剤単独療法又は併用療法を含む）による治療で十分な効果が得られない場合に限る。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤は、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤の各薬剤の単独療法、又はスルホニルウレア剤とビグアナイド系薬剤、スルホニルウレア剤とチアゾリジン系薬剤、ビグアナイド系薬剤とチアゾリジン系薬剤との併用療法を行っても十分な効果が得られない場合に限り適用を考慮すること。

＜効能・効果の設定理由＞

食事療法・運動療法に加えて、2型糖尿病治療で広く使用されるインスリン分泌促進系とインスリン抵抗性改善系の経口血糖降下薬であるスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤の単独療法、又はこれら経口血糖降下薬の併用療法（スルホニルウレア剤とビグアナイド系薬剤、スルホニルウレア剤とチアゾリジン系薬剤、ビグアナイド系薬剤とチアゾリジン系薬剤）で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象とした国内及び日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWBX試験、GWCK試験）を実施した。その結果、持続型エキセナチド製剤である本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、これら臨床試験に組み入れられた患者の背景を考慮して本剤の効能・効果を設定した。

2. 用法及び用量

通常、成人には、エキセナチドとして、2 mg を週に 1 回、皮下注射する。

＜用法・用量の設定理由＞

本剤の用法・用量は、国内の臨床薬理試験（GWBW試験）及び第Ⅲ相臨床試験（GWBX試験）、並びに日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK試験）の結果に基づき設定した。

用法に関しては、国内臨床薬理試験で日本人2型糖尿病患者に本剤2 mgを週1回10週間反復皮下投与したとき、血漿中エキセナチド濃度のトラフ値が投与3週時から投与4週時にかけて治療効果発現に必要な血漿中濃度（50 pg/mL）に達し、投与8週目までには定常状態に到達したこと、並びに、同様に日本人2型糖尿病患者に本剤2 mgを週1回26週間皮下投与した国内第Ⅲ相臨床試験の結果も含めて、投与8週時には、血漿中エキセナチド濃度が治療効果発現に必要な血漿中濃度範囲（50～350 pg/mL）に到達し、それぞれの試験の最終評価時点において本剤の有効性が確認されたことから、週1回の投与とした。

用量に関しては、国内及び日本を含むアジア地域で実施した2種類の第Ⅲ相臨床試験（GWBX試験、GWCK試験）において、日本人2型糖尿病患者に対する本剤2 mgの週1回皮下投与の有効性及び安全性が確認されたこと、それぞれインスリングラルギン及びエキセナチド1日2回投与製剤に対する本剤2 mgの週1回皮下投与の非劣性が確認されたことから設定した。また、本剤は週1回皮下投与の持続性製剤であるため、投与時刻や食前食後に関係なく投与可能である。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

◎:評価資料　〇:参考資料

試験の種類	試験番号	試験の相	対象（日本人/外国人）	評価/参考	概要
国内臨床薬理試験	GWBW [1]	Ⅰ	日本人 2 型糖尿病患者	◎	10 週間反復投与(0.8、2.0 mg/週)時の日本人患者での薬物動態及び安全性
国内実薬対照非盲検比較試験	GWBX [2] [3] [4]	Ⅲ	日本人 2 型糖尿病患者	◎	第Ⅲ相比較試験（日本） エキセナチド週 1 回投与製剤 対照薬:インスリングラルギン 投与期間:26 週間（52 週間まで継続） 被験者数:427 例
アジア共同実薬対照非盲検比較試験	GWCK [5] [6] [7] [8]	Ⅲ	日本人を含むアジア人 2 型糖尿病患者	◎	第Ⅲ相比較試験（アジア地域） エキセナチド週 1 回投与製剤 対照薬:エキセナチド 1 日 2 回投与製剤 投与期間:26 週間（52 週間まで継続*）*日本のみで継続 被験者数:678 例
外国臨床薬理試験（PK/PD）	BCB112	Ⅰ	外国人健康成人	◎	心電図の補正 QT 間隔に及ぼす影響をプラセボ群と陽性対照群で比較評価
	LAR-103 [9]	Ⅱ	外国人 2 型糖尿病患者	〇	単回投与(2.5, 5.0, 7.5, 10.0 mg)時の薬物動態、薬力学、忍容性、安全性評価
	LAR-104 [9]	Ⅱ	外国人 2 型糖尿病患者	〇	15 週間反復投与(0.8, 2.0 mg/週)時の薬物動態、薬力学、忍容性、安全性評価
	BCB106 [10]	Ⅲ	外国人 2 型糖尿病患者	〇	本試験の二重盲検下 26 週間投与を完了し、非盲検継続期間の 14 週間以上の腹部投与で血漿中エキセナチド濃度が定常状態に到達した患者を対象とした投与部位（腹部、上腕部、大腿部）の評価
外国臨床薬理試験（製剤処方間比較）	BCB107	Ⅰ	外国人健康成人	〇	*in vitro/in vivo* の相関関係の確認のために処方が異なる 3 種類エキセナチド週 1 回投与製剤単回投与時のヒト薬物動態評価
	ALK23-001	Ⅰ	外国人健康成人	〇	処方が異なる 3 種類のエキセナチド週 1 回投与製剤単回投与時の薬物動態、忍容性、安全性評価
	LAR-101	Ⅱ	外国人 2 型糖尿病患者	〇	処方が異なる 2 種類のエキセナチド週 1 回投与製剤単回投与時の薬物動態、忍容性、安全性評価
	LAR-102	Ⅱ	外国人健康成人	〇	処方が異なる 2 種類のエキセナチド週 1 回投与製剤単回投与時の薬物動態、忍容性、安全性評価
外国実薬対照比較試験（有効性･安全性）	LAR-105 [11]	Ⅲ	外国人 2 型糖尿病患者	〇	エキセナチド週 1 回投与製剤とエキセナチド 1 日 2 回投与製剤との比較試験
	BCB106 [12]	Ⅲ	外国人 2 型糖尿病患者	〇	エキセナチド週 1 回投与製剤とシタグリプチン及びピオグリタゾンとの比較試験
	BCB108 [13]	Ⅲ	外国人 2 型糖尿病患者	〇	エキセナチド週 1 回投与製剤とエキセナチド 1 日 2 回投与製剤との比較試験
	GWBR [14]	Ⅲ	外国人 2 型糖尿病患者	〇	エキセナチド週 1 回投与製剤とインスリングラルギンとの比較試験
外国非対照（有効性･安全性）	GWDC [15]	Ⅲ	外国人 2 型糖尿病患者	〇	エキセナチド週 1 回投与製剤と、(TZD)又は(TZD+Met)併用投与時の 52 週間長期安全性評価

Met:メトホルミン、TZD:チアゾリジン系薬剤

注）本インタビューフォームでは、第Ⅲ相比較試験 2 試験（GWBX 試験、GWCK 試験）の HbA_{1c} 値は NGSP 値、それ以外の国内臨床試験の HbA_{1c} 値は JDS 値で表記しています。

(2) 臨床効果

1) 国内第Ⅲ相比較試験(GWBX試験) [2]

経口血糖降下薬単剤(ビグアナイド系薬剤)又は2剤(ビグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤)を服用し十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者427例(本剤投与群:215例、インスリングラルギン群:212例)に、本剤2.0 mgを週1回又はインスリングラルギンを1日1回皮下に追加投与した。

主要評価項目は、投与開始時(ベースライン)から投与26週時までのHbA_{1c}の変化量とした。その結果、HbA_{1c}変化量(最小二乗平均値 ± 標準誤差)は、本剤投与群 −1.11% ± 0.06%、インスリングラルギン群 −0.68% ± 0.06%であった。HbA_{1c}変化量の群間差は−0.43% ± 0.08%(95%信頼区間:−0.59%、−0.26%)であり、群間差の95%信頼区間の上限が0.4%未満であることから、本剤のインスリングラルギンに対する非劣性が示された。

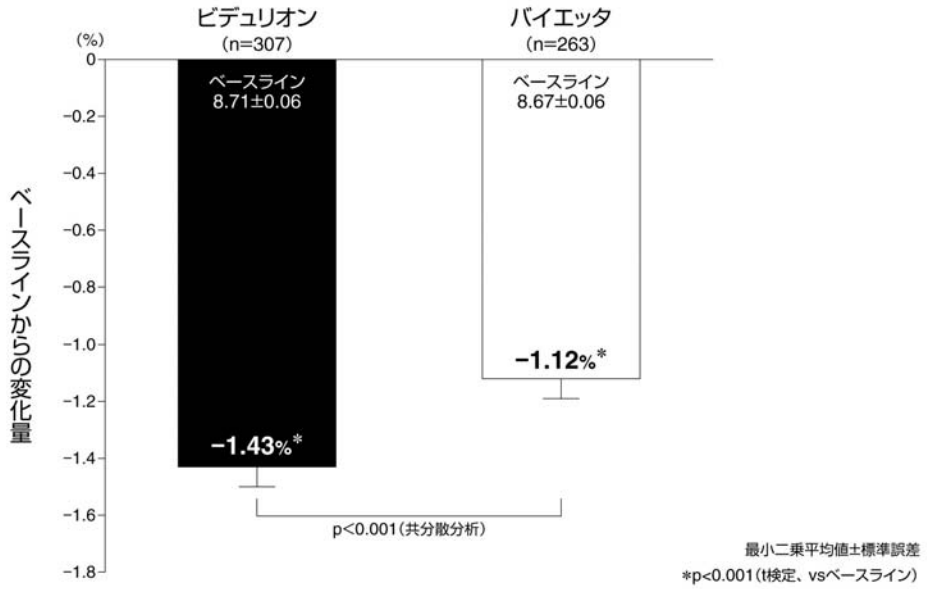
体重の変化量(ベースラインから26週後、最小二乗平均値 ± 標準誤差)は本剤投与群で −1.67 ± 0.17 kg と減少したのに対し、インスリングラルギン群で0.34 ± 0.17 kgと増加した。

本剤投与群215例中、投与後26週間で低血糖症状は21例(9.8%)に認められ、第三者の手助けを必要とした低血糖は認められなかった。なお、本試験ではスルホニルウレア剤を本剤開始前に中止している。

2) アジア地域での第Ⅲ相比較試験(GWCK 試験) [5] [6]

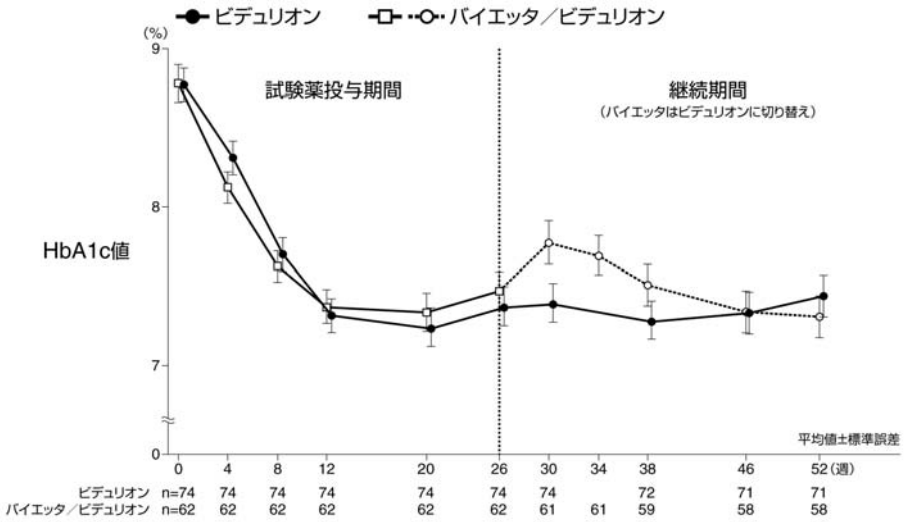
本試験は日本、中国、韓国、インド及び台湾で実施した国際共同治験で、経口血糖降下薬単剤(スルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤)又はこれらの経口血糖降下薬を2種類併用で服用し効果不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤2.0 mgを週1回又はエキセナチド1日2回投与製剤10 μgを1日2回皮下投与した。無作為割付された後、1回以上試験薬を投与された被験者は678例(本剤投与群:340例、エキセナチド1日2回投与製剤群:338例)であり、そのうち日本人の割合は22.9%[155例(本剤投与群:78例、エキセナチド1日2回投与製剤群:77例)]であった。主要評価項目は、投与開始時(ベースライン)から投与26週時までのHbA_{1c}の変化量とした。その結果、HbA_{1c}変化量(最小二乗平均値 ± 標準誤差)は、本剤投与群 −1.43% ± 0.07%、エキセナチド1日2回投与製剤群 −1.12% ± 0.07%であった。HbA_{1c}変化量の群間差(本剤群 − エキセナチド1日2回投与製剤群)は−0.31% ± 0.09%(95%信頼区間:−0.49%、−0.14%)であった。HbA_{1c}変化量の群間差の95%信頼区間の上限が0.4%未満であることから、本剤投与群のエキセナチド1日2回投与製剤群に対する非劣性が示された。

なお、日本人被験者には26週から52週まで本剤を投与する継続投与期間を設定し、136例(本剤投与群:74例、エキセナチド1日2回投与製剤群:62例)が移行した。



注)バイエッタ:1 日 2 回投与製剤

日本人を含むアジア人におけるベースラインから投与 26 週までの HbA1c 値変化量



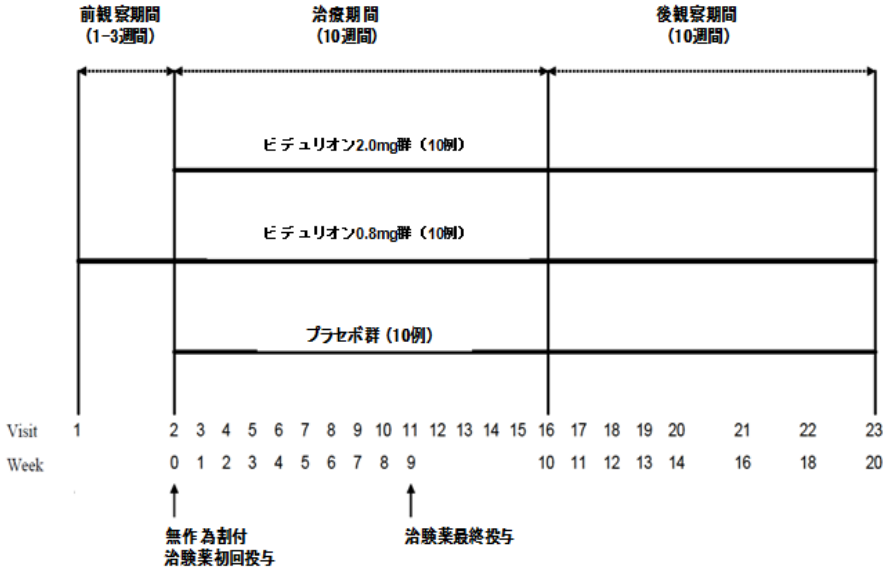
日本人における投与 52 週までの HbA1c 値の推移

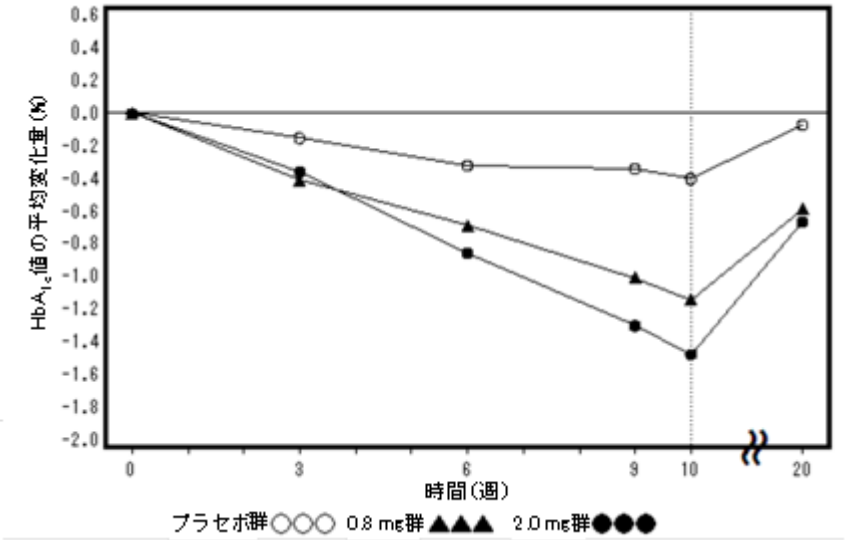
空腹時血糖値の変化量(ベースラインから26週後、最小二乗平均値 ± 標準誤差)は、本剤投与群−40.57 ± 2.36 mg/dL、エキセナチド1日2回投与製剤群 −23.90 ± 2.45 mg/dLであり、投与群間に統計学的有意差が認められた(p<0.001)。体重の変化量(ベースラインから26週後、最小二乗平均値 ± 標準誤差)は本剤投与群 −1.63 ± 0.16 kg、エキセナチド1日2回投与製剤群 −2.45 ± 0.16 kgであり、本剤投与群と比べエキセナチド1日2回投与製剤群で統計学的に有意に大きかった(p<0.001)。

本剤投与群340例中、投与後26週間で低血糖症はスルホニルウレア剤を併用した59/264例(22.3%)、スルホニルウレア剤を併用しなかった4/76例(5.3%)に認められ、第三者の手助けを必要とした低血糖症は認められなかった。

（3） 臨床薬理試験：忍容性試験

1）日本人忍容性試験（GWBW 試験）[1]

目　　的	日本人2型糖尿病患者を対象とし、本剤(エキセナチド週1回投与製剤)の0.8 mg又は2.0 mgを週1回10週間反復皮下投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価した。
試験デザイン	第I相、反復投与、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験
対　　象	日本人2型糖尿病患者 （男女、30例）
主な選択基準	(1) 2型糖尿病と診断されている男性及び女性患者 (2) Visit 1までの60日間以上、食事療法及び運動療法のみを行っている患者、又は食事療法及び運動療法に加え経口血糖降下薬を一定用量で服用している患者 (3) 同意取得時の年齢が20～75歳の患者 (4) スクリーニング検査時の体重が50 kg以上の患者 (5) スクリーニング検査時のHbA_{1c}値が6.5%～10.0%の患者 （ただし、Visit 1でα-グルコシダーゼ阻害薬又は速効型インスリン分泌促進薬を服用している患者のHbA_{1c}値の上限は9.5%）
試　験　方　法	日本人男女2型糖尿病患者を1群10例よりなる3群（本剤0.8 mg群、同2.0 mg群、プラセボ投与群）のいずれかの群に組み入れ、無作為に割り付けた。 試験期間は前観察期間（1～3週間）、本剤の治療期間（10週間）及び後観察期間（10週間）の3期から構成された。治療期間の間、本剤0.8 mg、同2.0 mg 又はプラセボのいずれかが被験者に週1回投与された。後観察期間では来院時に安全性を確認した。 

結　　果	＜薬力学＞ ・HbA_{1c}値 ベースラインから投与10週時までのHbA_{1c}値の変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で−0.40%±0.28%、本剤0.8 mg群で−0.99%±0.67%、本剤2.0 mg群で−1.48%±0.72%であった。投与10週時のHbA_{1c}値は、プラセボ群と比べて本剤の両投与群で顕著に低下した。  ベースラインから投与10週目及び20週目までのHbA_{1c}値の平均変化量 ＜安全性＞ 重篤な有害事象は認められず、有害事象により試験中止に至った症例もなかった。 本試験中に最も多く認められた有害事象は、軽度から中等度の注射部位硬結（プラセボ群：60.0%[6/10 例]、本剤 0.8 mg 群：90.0%[9/10 例]、本剤 2.0 mg 群：88.9%[8/9 例]）及び、軽度から中等度の注射部位そう痒感（プラセボ群：20.0%[2/10 例]、本剤 0.8 mg 群：40.0%[4/10 例]、本剤 2.0 mg 群：44.4%[4/9 例]）であった。 重度の低血糖症は報告されなかった。

注） 日本における承認用法・用量：通常、成人には、エキセナチドとして、2 mg を週に 1 回、皮下注射する。

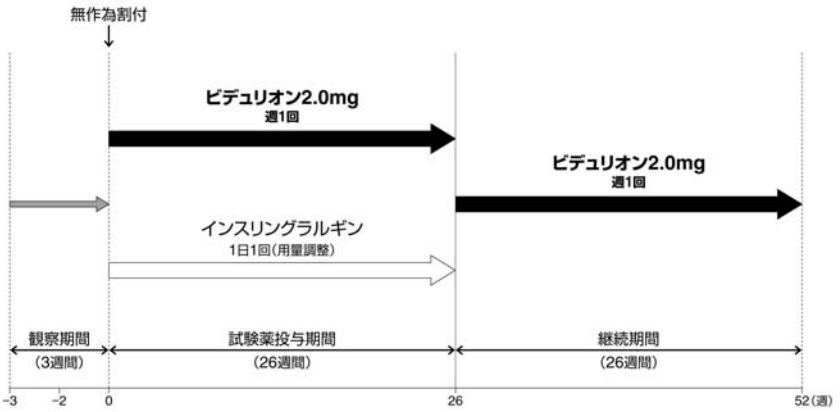
（4） 探索的試験：用量反応試験

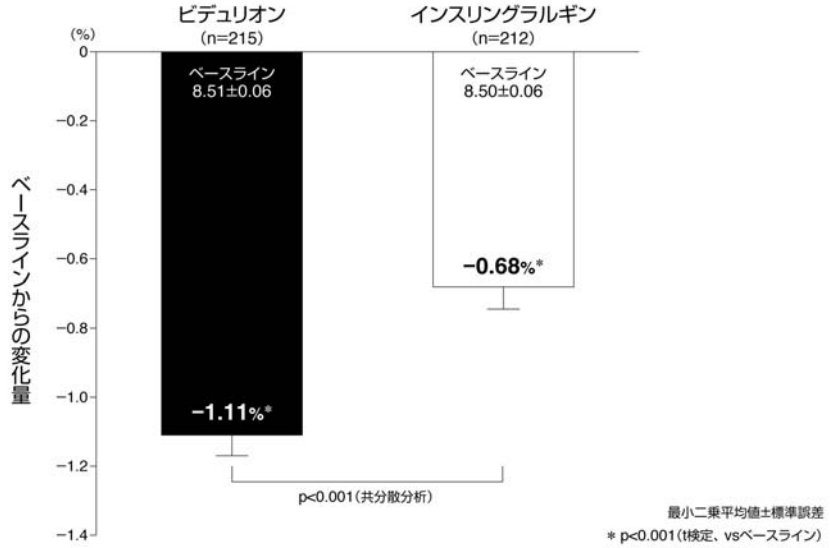
「(3) 臨床薬理試験：忍容性試験、1)日本人忍容性試験（GWBW 試験）」の項参照。

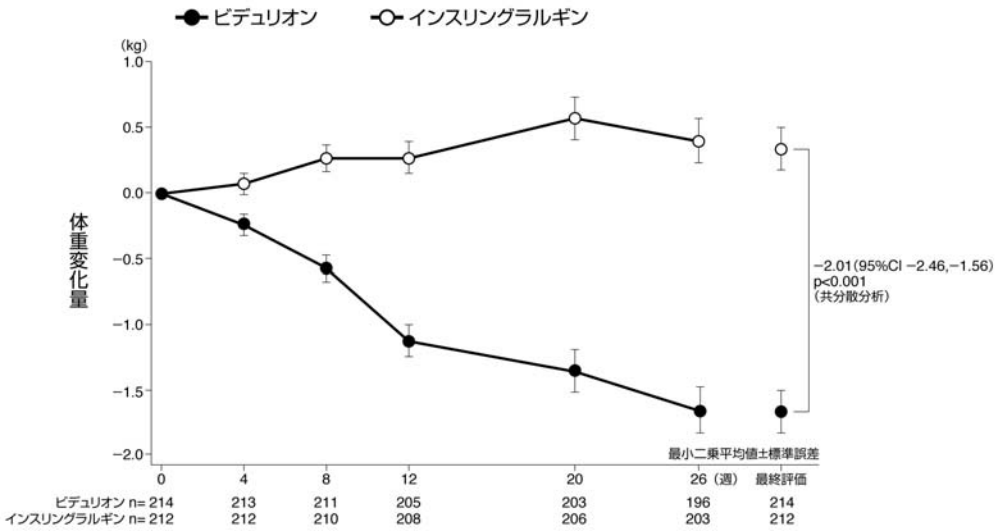
(5) 検証的試験

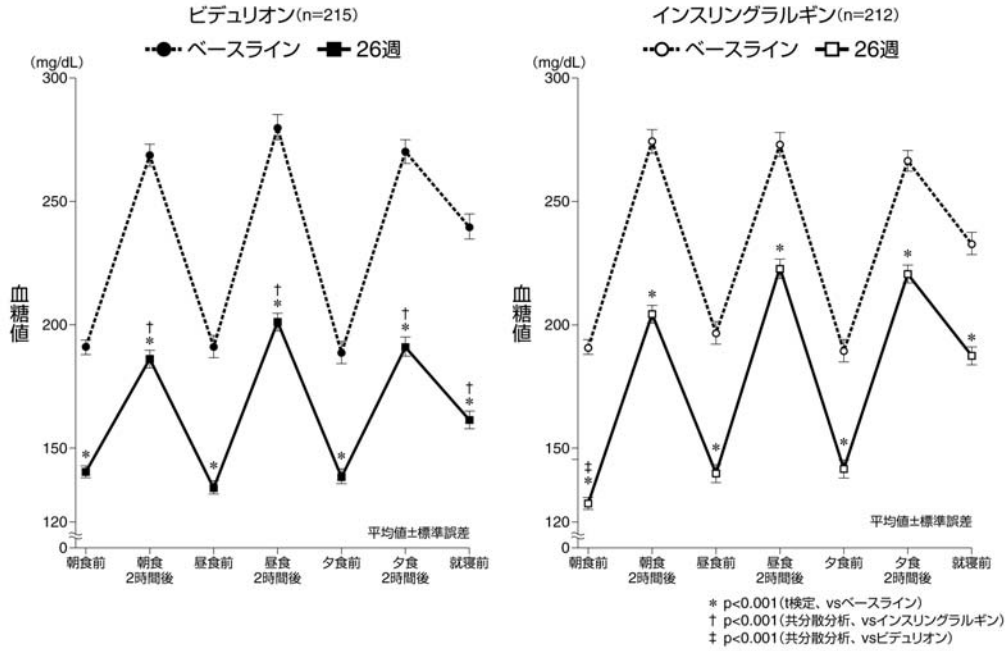
1) 比較試験

① 日本人比較試験(GWBX試験) [2] [3] [4]

目　　的	経口血糖降下薬のビグアナイド系薬剤(BG剤)を単剤又は2剤[BG剤＋チアゾリジン系薬剤(TZD剤)]を服用し、十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者に対して、本剤2.0 mgを週1回皮下投与した際のベースラインから最終評価時(投与26週時)までのHbA_{1c}の変化量を、インスリングラルギンを対照として評価した。
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同(日本)、実薬対照、無作為化、非盲検、並行群間比較試験
対　　象	日本人2型糖尿病患者 (男女、本剤群215例、インスリングラルギン群212例)
主な選択基準	(1) 2 型糖尿病患者(世界保健機関分類に基づく分類) (2) Visit 1までの90日間、BG剤、BG剤＋TZD剤、BG剤＋スルホニルウレア剤(SU剤)、BG剤＋TZD剤＋SU剤のいずれかを一定用量で服用している患者 (3) HbA_{1c}値が7.1～11.0%で、血糖コントロールが十分でないと判断された患者 (4) 年齢が 20 歳以上の患者 (5) 体格指数(BMI)が 18kg/m^2を超え、35 kg/m^2未満の患者 (6) 体重が安定している患者(Visit 1 までの少なくとも 90 日間の変動が 5%を超えないこと) (7) 妊娠可能な女性の場合、授乳していない、妊娠検査で陰性であること、Visit 1 までの 6 週間以上及び試験期間中も信頼性の高い避妊方法をとれる患者
主な除外基準	(1) 臨床上問題となる心疾患の既往が 1 年以内にある患者、又は活動性の心疾患(心筋梗塞、臨床上問題となる不整脈、不安定狭心症、中等度から重度のうっ血性心不全、冠状動脈バイパス術、血管形成術など)が認められた患者 (2) 血圧コントロール不良(収縮期圧180 mm Hg以上、拡張期圧110 mm Hg以上)の患者 (3) 膵炎(急性膵炎、慢性膵炎)の既往がある又は合併している患者 (4) 臨床上問題となる重度の消化器の障害 (胆石症、胃潰瘍、イレウス、胃不全麻痺、幽門狭窄、胃バイパス術など)の既往が 1 年以内にある、又は合併している患者 (5) 肝疾患、急性・慢性肝炎の明確な臨床徴候・症状を示す、又は、ALT(GPT)が基準値上限の 2.5 倍より高い値を示す患者
試験方法	本試験は、前観察期間(3週間)、試験薬投与期間(26週間)、継続投与期間(26週間)及び後観察期間(10週間)から構成される。 前観察期間で、試験薬と併用する以外の経口血糖降下薬を中止した。試験薬投与期間ではまず患者を本剤群(週1回投与)又はインスリングラルギン群(就寝前の1日1回投与)に無作為割付し、いずれかの試験薬を投与した。継続投与期間ではすべての患者に本剤を投与した。後観察期間を設定し観察した。  SU薬、α-グルコシダーゼ阻害薬又は速攻型インスリン分泌促進薬の服用は試験開始2週間前から中止した。 インスリングラルギンは26週目にビデュリオンに切り替えた。

主要評価項目	ベースラインから投与26週時までのHbA_{1c}変化量
副次評価項目	・ベースラインから投与 52 週までの HbA_{1c} の変化量 ・HbA_{1c} 値が目標値（7.0%以下、6.5%以下）に到達した患者の割合 ・空腹時血糖値の変化量 ・膵 β 細胞機能の改善 ・体重 ・ウエスト径、ヒップ径、ウエスト／ヒップ比 ・7 ポイント自己測定血糖値 ・脂質への影響 ・1,5-アンヒドログルシトール （1,5-AG） ・エキセナチド抗体
結　　果	＜有効性＞ 主要評価項目 ・HbA_{1c}変化量 ［ベースラインから投与26週時までの結果］ 主要評価項目である投与開始時（ベースライン）から投与26週時までのHbA_{1c}変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤群で−1.11% ± 0.06%、インスリングラルギン群で−0.68% ± 0.06%であった。HbA_{1c}変化量の群間差（本剤群 − インスリングラルギン群）は、−0.43%（95%信頼区間：−0.59%、−0.26%）であり、群間差の95%信頼区間の上限が0.4%未満であることから、本剤群のインスリングラルギン群に対する非劣性が示された。また、本剤群ではHbA_{1c}変化量はインスリングラルギン群に比し有意に大きかった。  ベースラインから投与 26 週までの HbA_{1c} 変化量 副次評価項目 ［継続投与期間（投与 52 週時まで）を含む結果］ 本剤の継続投与群（継続投与群）では、試験薬投与期間中に低下した HbA_{1c} 値は継続投与期間の投与 52 週時まで持続した。試験薬投与期間のインスリングラルギン投与から本剤投与に切り替えた群（切り替え群）では、本剤への切り替え後の投与 30 週から 38 週時に HbA_{1c} 値の大きな低下が認められ、その低下は投与 52 週時まで持続した。投与 52 週時のベースラインからの HbA_{1c} 変化量（平均値±標準偏差）は、継続投与群で−1.02% ± 0.97%、切り替え群で−1.06% ± 1.07%であった。投与 38 週時以降の HbA_{1c} 値の低下量は、両群ともに同様であった。

結　　果 （　続　き　）	・HbA_{1c}値が目標値（7.0%以下、6.5%以下）に到達した患者の割合 ［ベースラインから投与 26 週までの結果］ 投与26週時にHbA_{1c}が7.0％以下となった患者の割合は、インスリングラルギン群（21.0%）に比し、本剤群（42.2%）が高く、その差は統計学的に有意であった（p<0.001）。同様にHbA_{1c}が6.5%以下となった患者割合においても、インスリングラルギン群（4.2%）に比し、本剤群（20.6%）が有意に高かった（p<0.001）。 ［継続投与期間（投与 52 週時まで）を含む結果］ 継続投与群において、投与 52 週時に HbA_{1c} が 7.0%以下及び 6.5%以下となった患者の割合は、それぞれ 40.8%及び 18.1%であり、投与 26 週時の結果と同様であった。一方、切り替え群において、投与 52 週時に HbA_{1c} が 7.0%以下及び 6.5%以下となった患者の割合は、それぞれ 43.4%及び 22.0%であり、投与 26 週時に比べて HbA_{1c} の目標値を達成した患者の割合が増加した。 ・空腹時血糖値の変化量 ［ベースラインから投与 26 週時までの結果］ ベースラインから投与26週時までの空腹時血糖値変化量（最小二乗平均値）は本剤群で−46.09 mg/dL（p<0.001）、インスリングラルギン群で−40.82 mg/dL（p<0.001）であり、両投与群ともにベースラインからの統計学的に有意な低下を示した。ベースラインから投与26週時までの空腹時血糖値変化量の差（本剤群 − インスリングラルギン群）は−5.28 mg/dLであり、投与群間で統計学的な有意差は認められなかった。 ［継続投与期間（投与 52 週時まで）を含む結果］ ベースラインから投与52週時までの空腹時血糖値変化量（平均値）は、継続投与群−43.09 mg/dL、切り替え群−43.77 mg/dLであり、継続投与期間を通じて持続した。 ・体重 ［ベースラインから投与 26 週時までの結果］ ベースラインから投与26週時までの体重変化量（最小二乗平均値）は、本剤群で−1.67 kg（p<0.001）、インスリングラルギン群で0.34 kg（p=0.044）であった。本剤群では、ベースラインからの統計学的に有意な体重減少が認められたのに対して、インスリングラルギン群では体重の増加を示した。ベースラインから投与26 週時までの体重変化量の差（本剤群 − インスリングラルギン群）は−2.01 kgであり、投与26週時までの体重変化量は、インスリングラルギン群に比し、本剤群で有意に減少した（p<0.001）。  体重の変化量推移（最小二乗平均値±標準誤差）

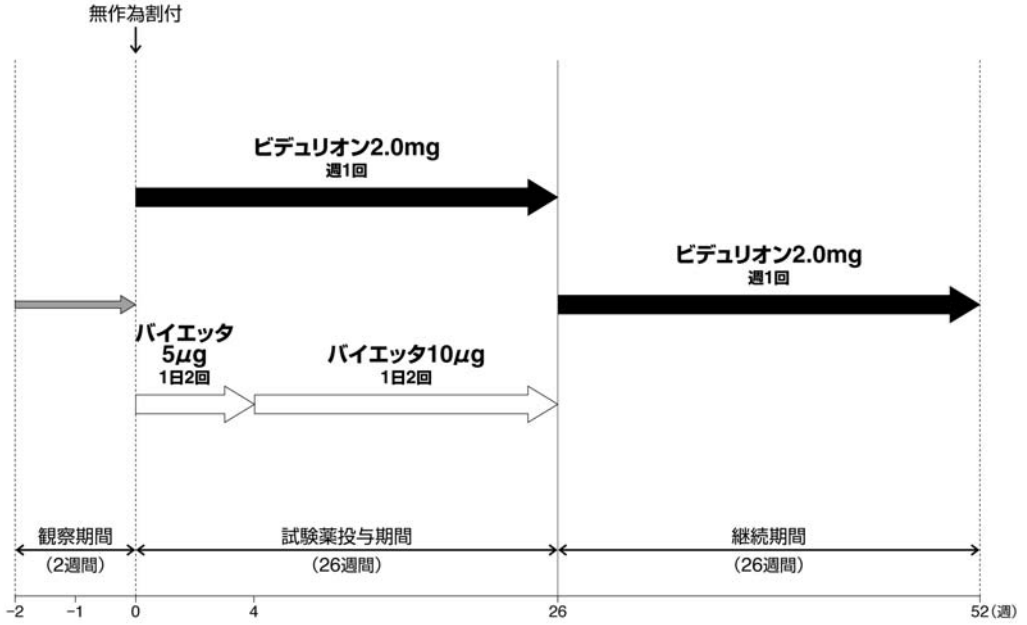
結　　果 （　続　き　）	［継続投与期間（投与 52 週時まで）を含む結果］ 継続投与群のベースラインから投与 52 週時までの体重変化量（平均値）は、−1.48 kg であり、投与 26 週時以降も体重減少が持続した。一方、切り替え群では、投与 26 週時にわずかな体重の増加を認めたが、本剤投与に切り替えた後の、投与 26 週時から投与 38 週時までに明らかな体重減少が認められた（投与 38 週時：−1.39kg）。 ・膵β細胞機能の改善 膵β細胞機能改善の指標としてHomeostasis Model Assessment of beta-cell function（HOMA-β）が用いられている。C-ペプチドから算出したHOMA-β比（投与26週時／ベースライン、最小二乗幾何平均値）は、本剤群で1.88、インスリングラルギン群で1.32であり、両投与群で増加した。また、インスリングラルギン群に比し本剤群で有意に増加した（p<0.001）。 ・7 ポイント自己測定血糖値 [3] 自己測定血糖値は、両投与群ともに、すべての評価時期でベースラインから投与26週時まで低下した。各時点については、朝食2時間後、昼食2時間後、夕食2時間後及び就寝前では、ベースラインから投与26週時までの自己測定血糖値の変化量は、インスリングラルギン群に比し、本剤群が大きかった。一方、朝食前では本剤群に比しインスリングラルギン群が大きかった。また昼食前及び夕食前では両投与群とも同程度であった。 日中の7ポイント自己測定血糖値を平均した血糖値のベースラインから投与26週時までの変化量は、本剤群で−67.09 mg/dL、インスリングラルギン群で−52.56 mg/dLであり、本剤群が大きかった。  7 ポイント自己血糖測定値変化 ・脂質への影響 ベースラインから投与26週時までの変化量（最小二乗平均値）は、総コレステロールが本剤群で−14.21 mg/dL、インスリングラルギン群で−6.32 mg/dLであった。これら両群における変化量の差（本剤群 − インスリングラルギン群）は−7.89 mg/dLで、インスリングラルギン群に比し、本剤群で有意に大きかった（p<0.001）。同様に、LDL-コレステロールの変化量についても、インスリングラルギン群に比し本剤群で有意に低下することが認められた（p<0.001）。一方、HDL-コレステロール及びトリグリセリドについては、投与群間で統計学的な有意差は認められなかった。

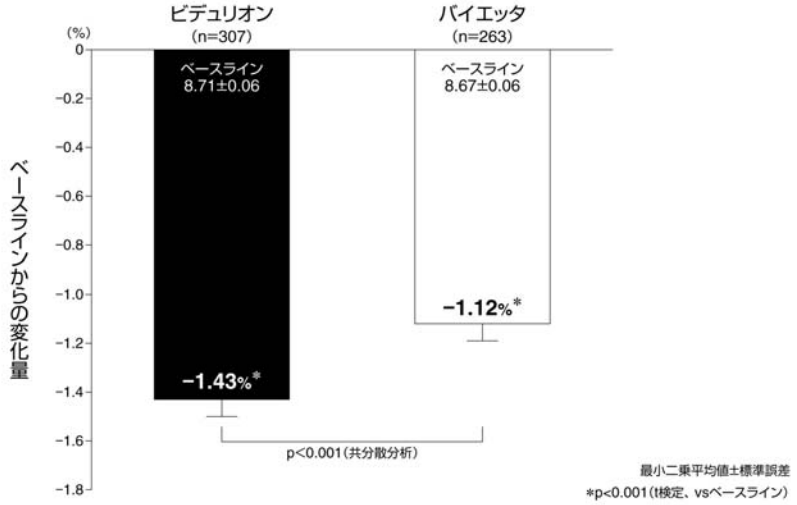
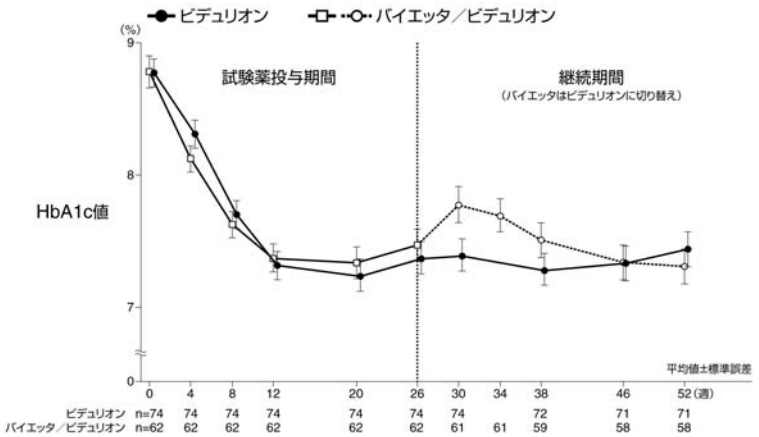
結　　果 （　続　き　）	・1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG） 1,5-AG 変化量は血糖コントロールの指標として利用されている。ベースラインから投与 26 週時までの 1,5-AG の変化量（最小二乗平均値）は、本剤群で 5.59 μg/mL、インスリングラルギン群で 2.97μg/mL であり、両群ともベースラインから有意な上昇が認められた。また両群の差（本剤群 － インスリングラルギン群）は、2.62 μg/mL であり、その変化量は本剤群で有意に大きかった（p<0.001）。 ・エキセナチド抗体 [16] 投与26週時におけるエキセナチド抗体陽性患者は、本剤群では213例中145例[内訳は低抗体価：118例（55.4%）、高抗体価：27例（12.7%）]、抗体陰性患者は213例中68例（31.9%）であった。本剤群におけるベースラインから投与26週時までのHbA_{1c}変化量は、抗体陽性例及び抗体陰性例のいずれの集団においてもHbA_{1c}値は有意に低下した（各々、p<0.001）。
	＜安全性＞ ［ベースラインから投与 26 週までの結果］ [3] 試験薬との因果関係が否定できないTEAE（Treatment-emergent adverse event）の発現割合は、本剤群で 58.6%（126/215 例）、インスリングラルギン群で 15.6%（33/212 例）であった。試験薬との因果関係が否定できない TEAE のうち、本剤群で発現割合が高かった事象は、注射部位硬結及び硬結 34.9%（75 例）、悪心 11.2%（24 例）、便秘 7.0%（15 例）、嘔吐 6.5%（14 例）、注射部位そう痒感 6.5%（14 例）及び下痢 5.6%（12 例）であった。 重度の低血糖症は認められなかった。低血糖症の発現割合は、本剤群 9.8%（21/215 例）、インスリングラルギン群 20.8%（44/212 例）であった。 ［継続投与期間（投与 52 週時まで）の結果］ [4] 継続投与期間における試験薬との因果関係が否定できないTEAEの発現割合は、継続投与群で20.7%（40/193例）、切り替え群で59.2%（119/201例）であった。継続投与期間の試験薬との因果関係が否定できないTEAEのうち、継続投与群で発現割合が5%以上であった事象は、嘔吐6.2%（12例）であった。また、切り替え群で発現割合が5%以上であった事象は、悪心20.4%（41例）、注射部位硬結19.4%（39例）、食欲減退9.5%（19例）、注射部位そう痒感9.0%（18例）、便秘8.0%（16例）、嘔吐6.0%（12例）及びリパーゼ上昇5.0%（10例）であった。

1）比較試験

② アジア地域比較試験（GWCK試験） [5] [6] [7] [8]

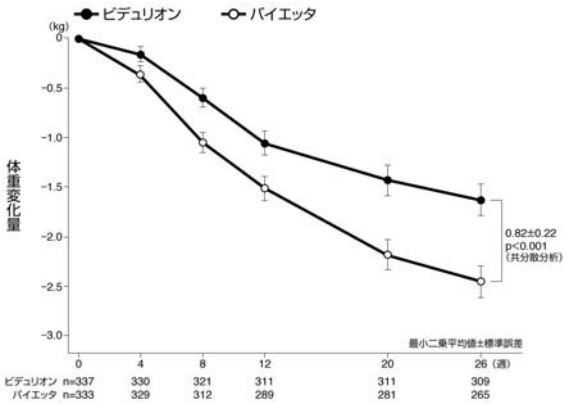
目　　的	経口血糖降下薬単剤[スルホニルウレア剤（SU剤）、ビグアナイド系薬剤（BG剤）、チアゾリジン系薬剤（TZD剤）]又は2種類併用（SU剤+BG剤、SU剤+TZD剤、BG剤+TZD剤）で効果不十分な2型糖尿病患者に対して、本剤2.0 mgの週1回投与とエキセナチド1日2回投与製剤10μgの1日2回投与におけるベースラインから26週時までのHbA_{1c}変化量の差を評価した。さらに、日本人被験者のみ試験薬投与期間に加えて26週間の継続投与期間を設定し、長期投与時における安全性評価を行った。
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同（日本を含むアジア地域）、実薬対照、無作為化、非盲検、並行群間比較試験
対　　象	経口血糖降下薬単剤又は2種類併用で効果不十分な2型糖尿病のアジア人患者（中国、韓国、日本、インド、台湾） 男女678例（本剤群340例、エキセナチド1日2回投与製剤群338例） [日本人155例（22.9%）；本剤群：78例、エキセナチド1日2回投与製剤群：77例]
主な選択基準	(1) 2 型糖尿病患者（世界保健機関分類に基づく分類） (2) Visit 1までの少なくとも90日間、SU剤、BG 剤、TZD剤、SU剤＋BG剤、SU剤＋TZD剤、BG剤＋TZD剤のいずれかを一定用量で服用している患者 (3) HbA_{1c}値が7.1%以上11.0%以下で、血糖コントロールが十分でないと判断された患者 (4) 体格指数（BMI）が 21 kg/m^2 を超え、かつ 35 kg/m^2 未満の患者 (5) 年齢が 20 歳以上の患者 (6) 体重が安定している患者（Visit 1 までの少なくとも 90 日間の変動が 5%を超えないこと） (7) 妊娠可能な女性の場合は、授乳していない、妊娠検査で陰性であること、Visit 1までの6週間以上及び試験期間中も信頼性の高い避妊方法をとれる患者
主な除外基準	(1) 臨床上問題となる心疾患の既往がある患者、又は活動性の心疾患が認められた患者 (2) 血圧コントロール不良の患者 (3) 重度の胃腸障害のある患者 (4) 急性膵炎又は慢性膵炎のある患者 (5) 腎臓あるいはその他の臓器移植を行った患者、又は透析患者 (6) 未治療、あるいは活動性の悪性腫瘍がある患者 (7) 慢性貧血のある患者 (8) 甲状腺の髄様癌、褐色細胞腫、あるいは甲状腺機能亢進症のある患者 (9) スクリーニング前の 6 ヵ月以内において 2 エピソード以上重度の低血糖を生じた患者 (10) スクリーニング前の 4 週間以内において、全身性グルココルチコイドを服用していた患者、スクリーニング前の 90 日以内において、体重減少を促進する薬剤を服用していた患者 (11) スクリーニング前の 90 日以内において、除外薬剤（インスリン、DPP-4 阻害薬など）を服用していた患者

試験方法	 α-グルコシダーゼ阻害薬または速効型インスリン分泌促進薬の服用は試験開始1週間前から中止した。 バイエッタ群の日本人は26週目にビデュリオンに切り替えた。 注)継続投与期間は日本人被験者のみで実施 被験者を本剤(週1回投与)群又はエキセナチド1日2回投与製剤(1日2回投与)群のいずれかに無作為に割り付けた。無作為割付においては併用する経口血糖降下薬別(SU剤の有無)及び国別に層別化した。本剤群には本剤2.0 mgを週1回皮下投与し、エキセナチド1日2回投与製剤群にはエキセナチド1日2回投与製剤製剤10 μgを1日2回皮下投与した(朝食前及び夕食前投与)。試験薬投与期間は両群とも26週間投与とした。 日本人被験者のみ試験薬投与期間(26週間)に加えて継続投与期間(26週間)を設定し、試験薬投与期間を完了した被験者に対して本剤2.0 mg週1回投与の継続投与を行った。 日本以外の国では試験薬投与期間の投与終了後に、日本では継続投与期間の投与終了後にいずれも10週間の後観察期間を設定した。 注) 日本におけるバイエッタ皮下注の承認効能、効果:2型糖尿病 ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤(ビグアナイド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用を含む)を使用しても十分な効果が得られない場合に限る。
主要評価項目	ベースラインから投与 26 週時までの HbA_{1c} 変化量
副次評価項目	・HbA_{1c} 値が目標値(7.0%以下、6.5%以下)に到達した被験者の割合 ・空腹時血糖値の変化量 ・膵 β 細胞機能の改善 ・体重 ・6ポイント自己測定血糖値 ・脂質への影響 ・エキセナチド抗体

結　　果	＜有効性＞ 主要評価項目 ・HbA_{1c} 変化量 [試験全体（投与 26 週時まで）の結果] ベースラインから投与26週時までのHbA_{1c}変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、本剤群で−1.43% ± 0.07%、1日2回投与のエキセナチド1日2回投与製剤群で−1.12% ± 0.07%であった。HbA_{1c}変化量の群間差（本剤群 − エキセナチド1日2回投与製剤群）は−0.31% ± 0.09%（95%信頼区間：−0.49%、−0.14%）であった。HbA_{1c}変化量の群間差の95%信頼区間の上限が0.4%未満であることから、本剤群のエキセナチド1日2回投与製剤群に対する非劣性が示された。また、変化量はエキセナチド1日2回投与製剤群に比べ本剤群で統計学的に有意に大きかった（p<0.001）。  日本人を含むアジア人における HbA_{1c} 値の推移 [継続投与期間（投与 52 週時まで）を含む結果（日本人被験者のみの結果）] [8] ベースラインから投与 52 週時までの HbA_{1c} 変化量（平均値±標準偏差）は、本剤の継続投与群（継続投与群）で−1.32%±1.04%、エキセナチド 1 日 2 回投与製剤投与から本剤への切り替え群（切り替え群）で−1.35%± 1.22%であった。この結果は、ベースラインから投与 26 週時までの HbA_{1c} 変化量（継続投与群：−1.40%± 0.95%、切り替え群：−1.31%±1.04%）と同程度であった。継続投与群では、HbA1c を低下させる効果が 52 週間持続していた。 また、切り替え群では、本剤に切り替え後の投与 30 週時に HbA_{1c} が若干上昇したが、投与 38 週時で投与 26 週時と同程度まで低下した。  日本人におけるHbA1cの推移

結　　果 （ 続 き ）	副次評価項目 ・HbA_{1c}値が目標値（7.0%以下、6.5%以下）に到達した被験者の割合 ［試験全体（投与 26 週時まで）の結果］ ベースラインのHbA_{1c}が7.0%を超える被験者において、投与26週時にHbA_{1c}が7.0%以下となった被験者の割合は、エキセナチド1日2回投与製剤群（35.7%）に比し、本剤群（46.7%）が有意に高かった（p=0.003）。 同様に、HbA_{1c}が6.5%以下となった被験者の割合も、エキセナチド1日2回投与製剤群（15.5%）に比し、本剤群（26.0%）が有意に高かった（p<0.001）。 ［継続投与期間（投与 52 週時まで）を含む結果（日本人被験者のみの結果）］ 投与 26 週時点で HbA_{1c} 値が 7.0%以下に到達した被験者の割合は、本剤群で 41.9%、エキセナチド 1 日 2 回投与製剤群で 35.5%であり、6.5%以下到達では本剤群で 14.9%、エキセナチド 1 日 2 回投与製剤群で 17.7%であった。 投与 52 週時に HbA_{1c} 値が 7.0%以下に到達した被験者の割合は、切り替え群 45.2%、継続投与群 43.2%であった。また、同様に HbA_{1c} 値が 6.5%以下に到達した被験者の割合は切り替え群 21.0%、継続投与群 24.3%であった。52 週時点で HbA_{1c} 目標値（7.0%以下、6.5%以下）に到達した被験者の割合は 26 週時点と同様であった。 ・空腹時血糖値の変化量 ［試験全体（投与26週時まで）の結果］ ベースラインから投与26週時までの空腹時血糖値の変化量（最小二乗平均値）は両投与群とも有意に低下し、本剤群で−40.57 mg/dL（p<0.001）、エキセナチド1日2回投与製剤群で−23.90 mg/dL（p<0.001）であった。両群の差である、ベースラインから投与26週時までの空腹時血糖値変化量の差（本剤群 − エキセナチド1日2回投与製剤群）は−16.67 mg/dLであり、エキセナチド1日2回投与製剤群に比し、本剤群が有意に大きかった（p<0.001）。 ［継続投与期間（投与 52 週時まで）を含む結果（日本人被験者のみの結果）］ ベースラインから投与26週時点までの空腹時血糖値の変化量は、本剤群で−36.93 mg/dL、エキセナチド1日2回投与製剤群で−24.35 mg/dLであった。 ベースラインから投与52週時までの空腹時血糖値の変化量は、切り替え群−29.26 mg/dL、継続投与群−31.41 mg/dLであった。52週時点の空腹時血糖値の変化量は26週時点と同様であった。 ・体重 ［試験全体（投与26週時まで）の結果］ ベースラインから投与26週時までの体重変化量（最小二乗平均値）は両投与群とも有意に低下し、本剤群で−1.63 kg（p<0.001）、エキセナチド1日2回投与製剤群で−2.45 kg（p<0.001）であった。両群の差である、ベースラインから投与26週時までの体重変化量の差（本剤群 − エキセナチド1日2回投与製剤群）は0.82 kgであり、体重変化量は、本剤群に比し、エキセナチド1日2回投与製剤群で有意に大きかった（p<0.001）。

結　　果
（ 続 き ）



体重の変化量の推移

[継続投与期間（投与 52 週時まで）を含む結果（日本人被験者のみの結果）]

ベースラインからの投与26週時点の体重変化量は、本剤群（−0.50 kg）に比べて、エキセナチド1日2回投与製剤群（−1.65 kg）の方が大きかった。

ベースラインから投与52週時までの体重変化量は、切り替え群−1.42 kg、継続投与群−0.91 kgであり、26週時点の本剤群とエキセナチド1日2回投与製剤群における体重変化量の差が26週以降も持続した。

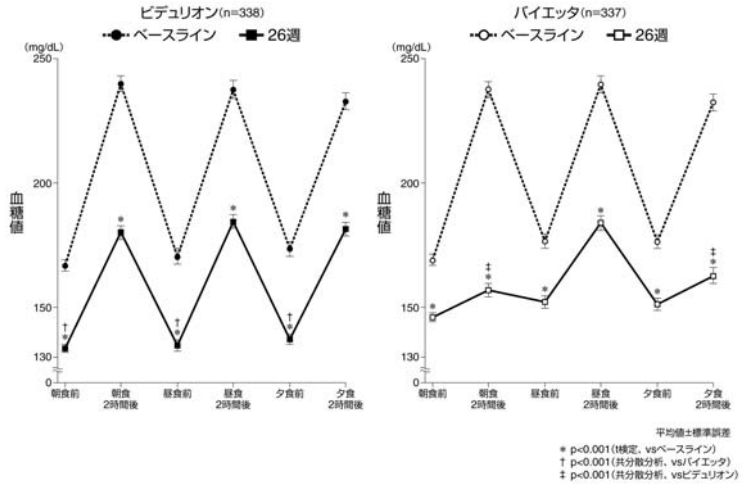
・膵β細胞機能の改善

C-ペプチドから算出したHOMA-β比（投与26週時／ベースライン、最小二乗幾何平均値）は本剤群で1.76、エキセナチド1日2回投与製剤群で1.37であり、いずれの投与群でも増加した。また、エキセナチド1日2回投与製剤群に比し本剤群が有意に増加した（p<0.001）。

・6ポイント自己測定血糖値

自己測定血糖値では、本剤群及びエキセナチド1日2回投与製剤群とも、ベースラインと比べ投与26週時で有意な低下が認められた（各々、p<0.001）。内訳についてはベースラインから投与26週時までの自己測定血糖値の変化量は、朝食前、昼食前及び夕食前ではエキセナチド1日2回投与製剤群に比し本剤群が有意に大きかった（各々、p<0.001）。一方、朝食後2時間及び夕食後2時間では本剤群に比しエキセナチド1日2回投与製剤群が有意に大きかった（各々、p<0.001）。

日中の6ポイント自己測定血糖値を平均した血糖値のベースラインから投与26週時までの変化量は両群とも有意に低下し、本剤群で−48.61 mg/dL（p<0.001）、エキセナチド1日2回投与製剤群で−49.49 mg/dL（p<0.001）であった。両群とも、ベースラインと比較して1日を通じて血糖プロファイルの改善が認められた。



6 ポイント自己血糖測定値変化

結　　果 （ 続 き ）	・脂質への影響 総コレステロールのベースラインから投与26週時までの変化量は、本剤群で−9.41 mg/dL（p<0.001）、エキセナチド1日2回投与製剤群で−8.10 mg/dL（p<0.001）であり、両群とも有意に低下した。同様に、LDL-コレステロールの変化量においても、両群とも有意に低下した。一方、HDL-コレステロール及びトリグリセリドでは変化は認められなかった。 ・エキセナチド抗体 投与26週時の抗体陽性例は本剤群で336例中206例［高抗体価：336 例中45 例（13.4%）、低抗体価：336 例中161 例（47.9%）］、エキセナチド1日2回投与製剤群で333 例中107 例［高抗体価：333 例中10 例（3.0%）、低抗体価：333 例中97 例（29.1%）］であり、抗体陰性例は本剤群で336例中130例（38.7%）、エキセナチド1日2回投与製剤群で333例中226 例（67.9%）であった。 ベースラインから投与26週時までのHbA_{1c}変化量は、両投与群のエキセナチド抗体陽性例及び陰性例のいずれの集団においても、有意な低下が認められた（各々、p<0.001）。[16]
	＜安全性＞ ［試験全体（投与26週時まで）の結果］[7] 試験薬との因果関係が否定できない TEAE（Treatment-emergent adverse event）の発現割合は、本剤群で 42.6%（145/340 例）、エキセナチド 1 日 2 回投与製剤群で 45.6%（154/338 例）であった。試験薬との因果関係が否定できない TEAE のうち発現割合が高かった事象は、悪心［本剤群：9.1%（31 例）、エキセナチド 1 日 2 回投与製剤群：23.7%（80 例）］、嘔吐［本剤群：7.1%（24 例）、エキセナチド 1 日 2 回投与製剤群：9.8%（33 例）］、下痢［本剤群：6.2%（21 例）、エキセナチド 1 日 2 回投与製剤群：5.3%（18 例）］、注射部位硬結［本剤群：10.0%（34 例）、エキセナチド 1 日 2 回投与製剤群：0.6%（2 例）］及び食欲減退［本剤群：3.5%（12 例）、エキセナチド 1 日 2 回投与製剤群：6.8%（23 例）］であった。 ・低血糖 重度の低血糖症はエキセナチド1日2回投与製剤群の1例のみであった。 軽微な低血糖症の発現割合は、エキセナチド1日2回投与製剤群で9.8%（33/338 例）であったのに対し本剤群で5.6%（19/340 例）と有意に低かった（p=0.044）。 日中の軽微な低血糖症の発現割合はエキセナチド1日2回投与製剤群で9.2%（31/338 例）であったのに対し本剤群で4.1%（14/340例）と有意に低かった（p=0.009）。 夜間の軽微な低血糖症の発現割合は、本剤群で2.4%（8/340 例）、エキセナチド1日2回投与製剤群で1.5%（5/338 例）であり投与群間で差は認められなかった。 低血糖症状の発現割合は、エキセナチド1日2回投与製剤群で23.1%（78/338例）であったのに対し本剤群で16.5%（56/340例）と有意に低かった（p=0.034）。 スクリーニング時にSU剤を併用していない患者（本剤群：76 例、エキセナチド1日2回投与製剤群：71例）における軽微な低血糖症の発現割合は、本剤群で1.3%（1/76 例）、エキセナチド1日2回投与製剤群で1.4%（1/71 例）、低血糖症状の発現割合は本剤群で5.3%（4/76例）、エキセナチド1日2回投与製剤群で11.3%（8/71例）であった。 一方で、スクリーニング時にSU剤を併用していた患者（本剤群：264 例、エキセナチド1日2回投与製剤群：267 例）における軽微な低血糖症の発現割合は、本剤群で6.8%（18/264例）、エキセナチド1日2回投与製剤群で12.0%（32/267例）、低血糖症状の発現割合は本剤群で19.7%（52/264 例）、エキセナチド1日2回投与製剤群で26.2%（70/267例）であり、本剤群及びエキセナチド1日2回投与製剤群ともに、SU剤を併用していた被験者で軽微な低血糖症及び低血糖症状の発現割合が、SU 剤を併用していない被験者と比べ高かった。 ［継続投与期間（投与 52 週時まで）の結果（日本人被験者のみの結果）］[8] 継続投与期間における1件以上の試験薬との因果関係が否定できないTEAEの発現割合は、継続投与群で20.3%（15/74例）、切り替え群で27.4%（17/62例）であった。継続投与群で発現割合が高かった事象は、嘔吐6.8%（5例）であった。切り替え群で発現割合が高かったTEAEは、注射部位硬結8.1%（5例）であった。

GWBX 試験、GWCK 試験における低血糖症の定義:

・軽微な低血糖症

被験者が低血糖症による徴候又は症状が発現したと感じた時(自己処置により消失又は自然に消失する事象)かつその時の血糖自己測定による血糖値が 3.0 mmol/L(54 mg/dL)未満

・重度の低血糖症:

低血糖症と一致する症状により意識喪失又は発作に至ったが、グルカゴン又はグルコース投与により速やかに回復したエピソード又は被験者が低血糖症による症状を自覚したかどうかにかかわらず、重度の意識障害又は行動障害のため、他人の手助けを必要とした低血糖症が確認されたとき[血糖値が 3.0 mmol/L(54 mg/dL)未満]

・低血糖症状:

上述の軽微及び重度の定義に該当しない低血糖

※GWBW 試験では、低血糖症状を確認した場合、「低血糖症」として症例報告書に記載した。また、低血糖症状が認められなかった場合でも、血糖値が 70 mg/dL 未満であることを確認した場合は、「血中ブドウ糖減少」として症例報告書に記載した。

2) 安全性試験

長期投与試験

「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 1) 比較試験 ① 日本人(GWBX 試験)及び②アジア地域(GWCK 試験)」の項参照。

3) 患者･病態別試験

① 腎障害患者 <参考:エキセナチド 1 日 2 回投与製剤投与試験> (外国人)(GWAB 試験) [17]

目　　的	腎機能障害患者における単回投与時の薬物動態、安全性及び忍容性の検討
試験デザイン	第I相、非盲検、並行群間試験
対　　象	軽度及び中等度の腎機能障害患者、血液透析中の末期腎不全患者、および健康成人
試験方法	軽度腎機能障害患者と健康成人にはエキセナチド1日2回投与製剤10 μgを、中等度腎障害患者には5又10 μgを、末期腎不全患者には5 μgをそれぞれ単回皮下投与した。
結　　果	エキセナチドの $t_{1/2}$ はそれぞれ 1.45、2.12、3.16 及び 5.95 時間であり、腎機能低下に伴い $t_{1/2}$ は延長した。 正常腎機能、軽度及び中等度腎機能障害を有する被験者の見かけのクリアランス(CL/F)は同程度であった。末期腎不全患者の CL/F は 0.9 L/h であり、正常腎機能を有する被験者の値(3.4 L/h)と比べ顕著に低下した。

② 高齢患者 <参考:エキセナチド 1 日 2 回投与製剤投与試験> (外国人)(GWCC 試験) [18]

目　　的	75 歳以上の高齢 2 型糖尿病患者における薬物動態、薬力学及び安全性の検討
試験デザイン	第I相、単盲検、無作為化、プラセボ対照、3 期クロスオーバー臨床試験
対　　象	2 型糖尿病患者を高齢者群(15 例、75～85 歳、C_rCL=30～80 mL/min)と対照群(15 例、45～65 歳、$C_rCL \geq 50$ mL/min)に分けた。 高齢者群には、軽度及び中等度腎機能障害(Cockcroft-Gault 式により算出したクレアチニンクリアランス(C_rCL):30～80 mL/min)を有する被験者をそれぞれ 11 例及び 4 例組み入れ、対照群には、軽度腎機能障害を有する被験者を 5 例、正常な腎機能を有する被験者を 10 例組み入れた。
試験方法	被験者はエキセナチド1日2回投与製剤又はプラセボの投与約24時間前にSU剤の投与を中止した。エキセナチド1日2回投与製剤 5、10 μg及びプラセボを単回皮下投与した。
結　　果	高齢者群にエキセナチド1日2回投与製剤5又は10 μgを単回皮下投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、対照群の成人2型糖尿病患者に比べてそれぞれ12%及び41%増加した。高齢者群のすべての被験者で腎機能が低下しており、高齢者群の薬物動態は年齢というより腎機能の低下を反映したものと推察される。高齢者及び対照群の両群で、用量に依存した食後血漿中グルコース濃度の低下が見られた。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査･特定使用成績調査(特別調査)･製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

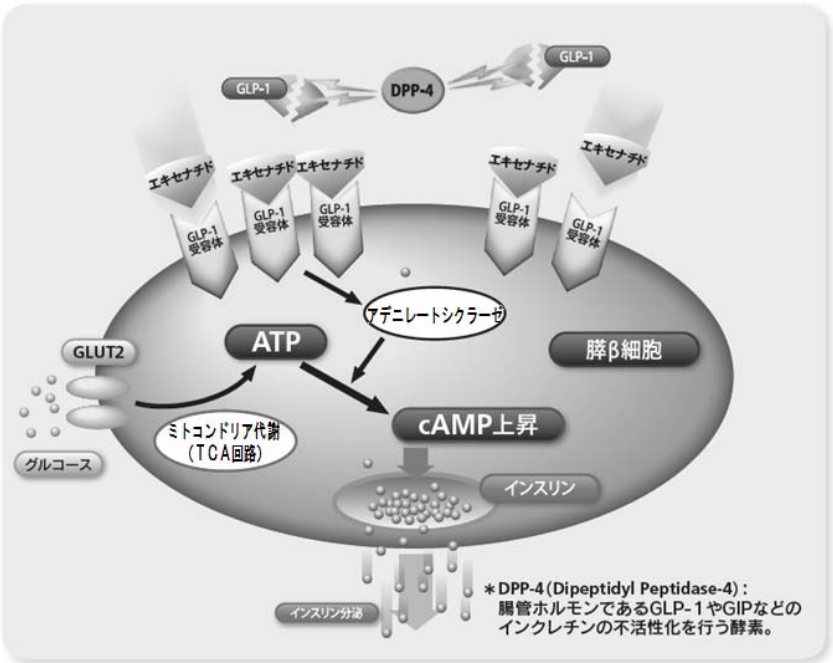
GLP-1（glucagon-like peptide-1）受容体アゴニスト、 DPP-4（dipeptidyl peptidase-4）阻害剤

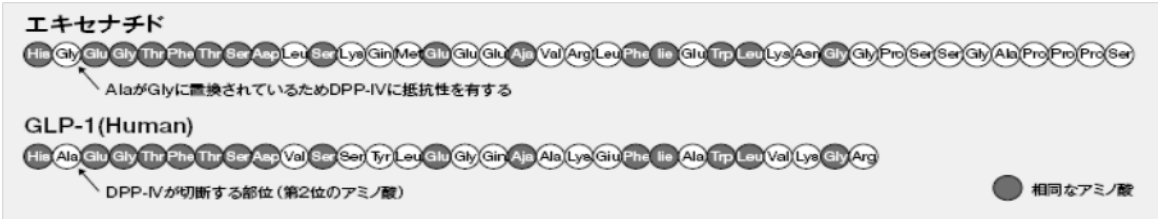
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤の有効成分であるエキセナチドは 39 個のアミノ酸からなる合成ペプチドで、ヒト GLP-1 に対して 53%の相同性を示す GLP-1 受容体アゴニストであり、GLP-1 受容体に結合して cAMP を増加させ、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進させる [19]。薬理作用については、グルコース依存性のインスリン分泌促進作用、高血糖時における過度のグルカゴン分泌抑制作用、膵 β 細胞の保護作用などが考えられており、2 型糖尿病患者の血糖コントロールを改善する。化学構造的には、エキセナチドは N 末端から 2 番目のアミノ酸がヒト GLP-1 のアラニンと異なりグリシンであることから、内因性ペプチド分解酵素であるジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）による分解に抵抗性を示し、作用が持続する。

本剤は、エキセナチドを生分解性の *d,l* -ラクチド・グリコリド共重合体（50:50）（PLG）のマイクロスフェア内に包埋することにより、1週間に1回の皮下投与で、エキセナチドを1日2回皮下投与する製剤（バイエッタ皮下注）と同様な効果を示すよう設計された徐放性製剤である。



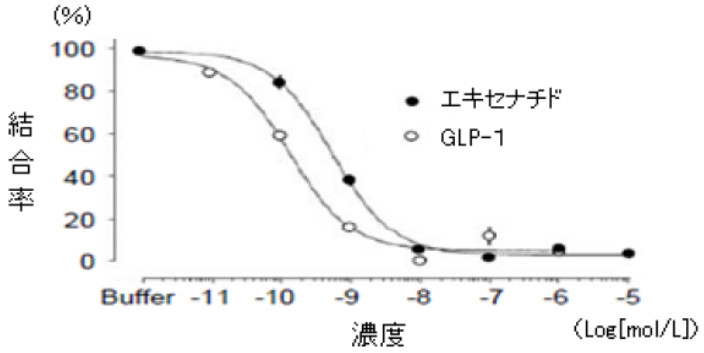


(2) 薬効を裏付ける試験成績

本剤(エキセナチド週 1 回投与製剤)は、有効成分であるエキセナチドを PLG のマイクロスフェア内に包埋した徐放性製剤である。本項では、本剤、並びに必要に応じて有効成分であるエキセナチドに関する試験成績を示した。

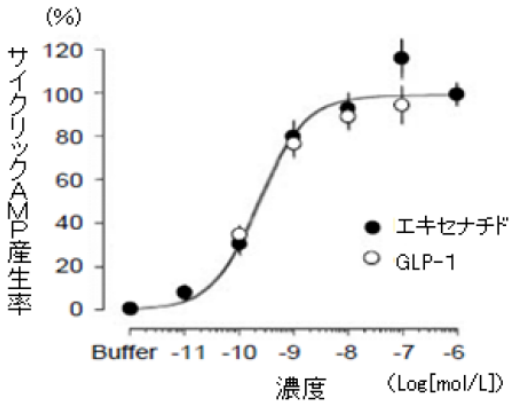
1) GLP-1 受容体アゴニスト作用(*in vitro*;エキセナチド) [20]

GLP-1受容体に対する親和性は、GLP-1受容体膜標本としてラット膵β細胞株由来の細胞膜を用いた放射標識体[^{125}I]GLP-1との受容体競合結合試験により評価した。エキセナチドは、GLP-1受容体膜標本への[^{125}I]GLP-1の結合を濃度依存的に阻害した。エキセナチドによる50%阻害濃度(IC_{50}値)は0.59 ± 0.10 nmol/Lであり、GLP-1によるIC_{50}値(0.14 ± 0.02 nmol/L)とほぼ同じ阻害活性を示した。



ラット膵β細胞由来 GLP-1 受容体への受容体競合結合試験
Buffer 添加時の[^{125}I]GLP-1 の結合率を 100%とした時の結合率(%):平均値±標準誤差

cAMP産生作用は、各濃度のエキセナチド又はGLP-1を緩衝液(pH7.4)中でラット膵β細胞株の膜標本と共に37℃で20分間インキュベートし、生成されたcAMP量を測定することにより評価した。エキセナチド及びGLP-1はいずれも濃度に依存してcAMP産生を促進した。エキセナチドの最大cAMP産生の50%を惹起する濃度(EC_{50}値)は0.31 ± 0.05 nmol/Lであり、GLP-1のEC_{50}値0.23 ± 0.06 nmol/Lと同様の活性を示した。



エキセナチド及びGLP-1によるcAMP産生作用
cAMP産生の最大値を100%としたきの産生率(%):平均値±標準誤差(n=3)

エキセナチドは、GLP-1受容体に特異的に結合し、細胞内cAMPを増加させることで、GLP-1と同様、GLP-1受容体アゴニスト作用を有することが示された。

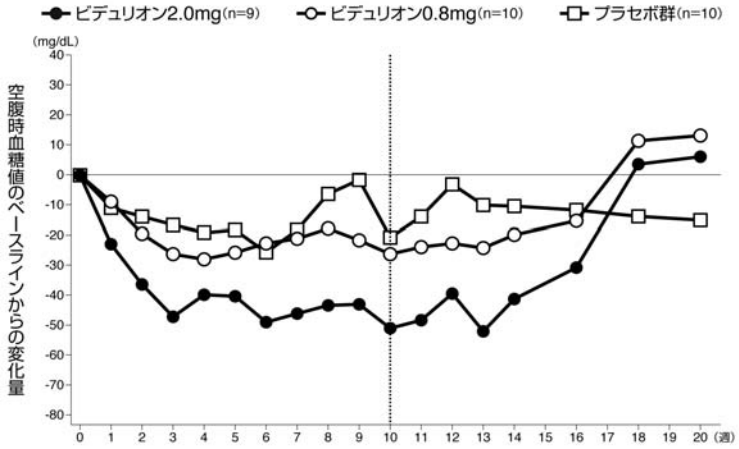
2）血糖上昇抑制作用

① 血糖降下作用（日本人 2 型糖尿病患者；本剤（エキセナチド週 1 回投与製剤））[1]

日本人2 型糖尿病患者を対象とし、0.8及び2.0mgの本剤を週1回、10週間反復皮下投与した。投与開始時（ベースライン）から投与10週時までのHbA$_{1c}$変化量（平均値 ± 標準偏差）は、プラセボ群で−0.4 ± 0.3 %、本剤0.8 mg群で−1.0 ± 0.7%、本剤2.0 mg群で−1.5 ± 0.7%であった。

空腹時血糖値変化量（平均値± 標準偏差）は、プラセボ群で−20.5 ± 20.4mg/dL、本剤0.8 mg群で−25.2 ± 10.9 mg/dL、本剤2.0 mg群で−50.8 ± 27.8 mg/dLであった。

食事負荷試験の結果、食後2時間の血糖値の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、プラセボ群で−8.8 ± 26.9 mg/dL、本剤0.8 mg群で−50.0 ± 41.1mg/dL、本剤2.0 mg群で−59.7 ± 26.8 mg/dLであった。

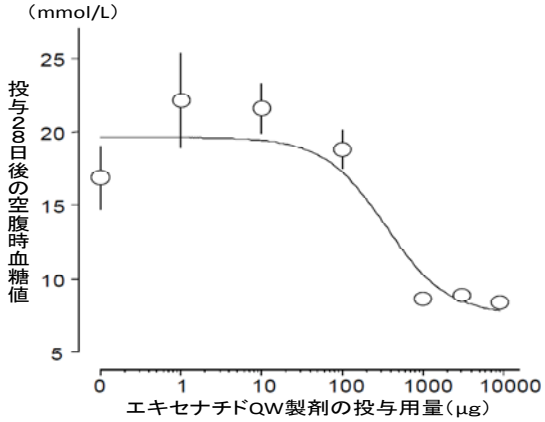


2型糖尿病患者に本剤を週1回10週間反復投与時の空腹時血糖値変化量（平均値）

注） 日本における承認用法・用量：通常、成人には、エキセナチドとして、2 mg を週に 1 回、皮下注射する。

② 血糖降下作用（*in vivo*、ラット；本剤（エキセナチド週1回投与製剤）[21]

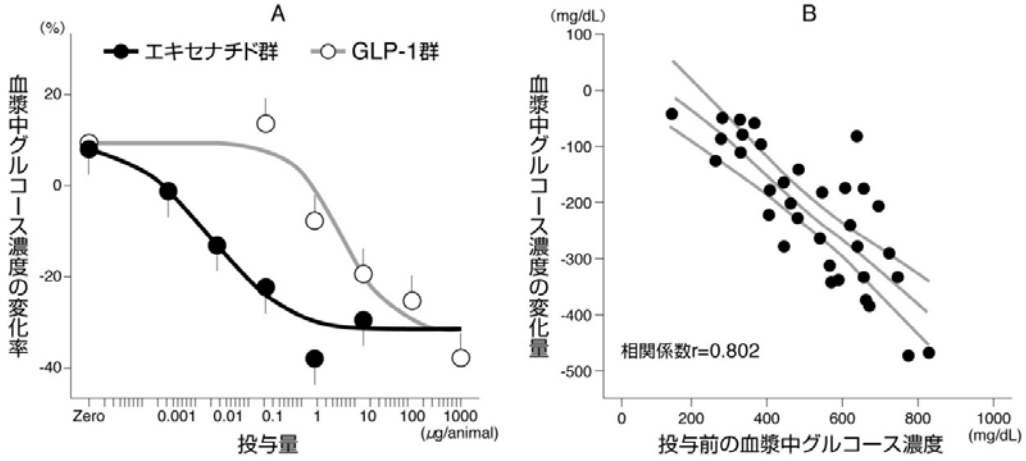
雄性ZDFラット（約9週齢）に溶媒又は本剤（1、10、100、1000、3000、9000 μg/匹）を単回皮下投与した結果、投与28日後の空腹時血糖値は投与用量に依存して低下した（p<0.0001）。また、単回皮下投与10、20、28日後のHbA$_{1c}$値を測定したところ、溶媒対照群（n=14／群）ではHbA$_{1c}$値は経時的に大きく上昇したが、本剤投与群（n=7／群）では、投与開始時から試験最終日までHbA$_{1c}$値の上昇は用量に依存して抑制された（p<0.0001）。これらにより、糖尿病モデルであるZDFラットの単回皮下投与約1ヵ月後の空腹時血糖値及びHbA$_{1c}$値は、溶媒対照群に比し、有意に改善され、本剤の作用持続性が示された。



ZDFラット（糖尿病モデル）空腹時血糖値に対する本剤の作用

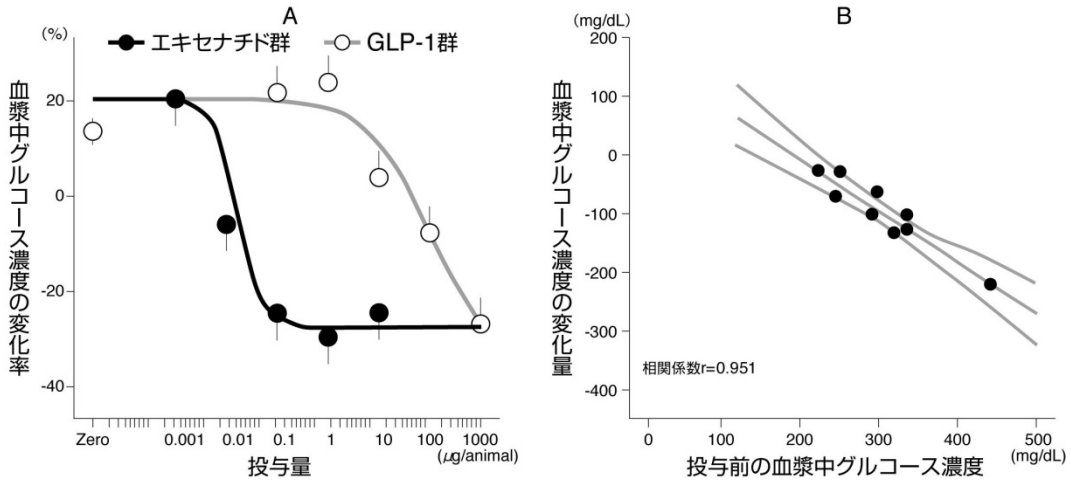
③ グルコース依存性血糖降下作用（*in vivo*、マウス；エキセナチド）[22]

糖尿病疾患モデルマウス（雄性db/db又はob/obマウス）にエキセナチド 0.001～10 μg及びGLP-1 0.1～1000 μgを単回皮下投与して、1時間後に血漿中グルコース濃度を測定し、投与前後のグルコース濃度の変化率（%）を評価した。その結果、エキセナチドは投与用量に依存して血漿中グルコース濃度を低下させた。また、投与前の血漿中グルコース濃度が高いほど強い血糖降下作用を示し、グルコース依存性の血糖降下作用を示した。db/dbマウスのエキセナチドによる血糖降下作用のED_{50}値は0.003 μgであり、エキセナチドによる血糖降下作用は ED_{50}値比較においてGLP-1より約1000倍強かった。ob/obマウスのエキセナチドによる血糖降下作用のED_{50}値は0.009 μgであり、db/dbマウスと同様GLP-1よりも強い効力を示した。



db/dbマウスにおけるエキセナチドの血糖降下作用

図A：生理食塩液を投与したdb/dbマウス（n=66）の血漿中グルコース濃度を基準とし、マウスに0.001、0.01、0.1、1及び10 μgのエキセナチド（n=12、16、27、13及び13）又は0.1、1、10、100及び1000 μgのGLP-1（n=12、17、20、21及び14）を投与した場合のそれぞれの血漿中グルコース濃度の変化（%）を示す（平均値±標準誤差）。
図B：エキセナチド（1 μg/匹、n=34）投与前の血漿中グルコース濃度と投与後の血糖降下作用との関係を示す。

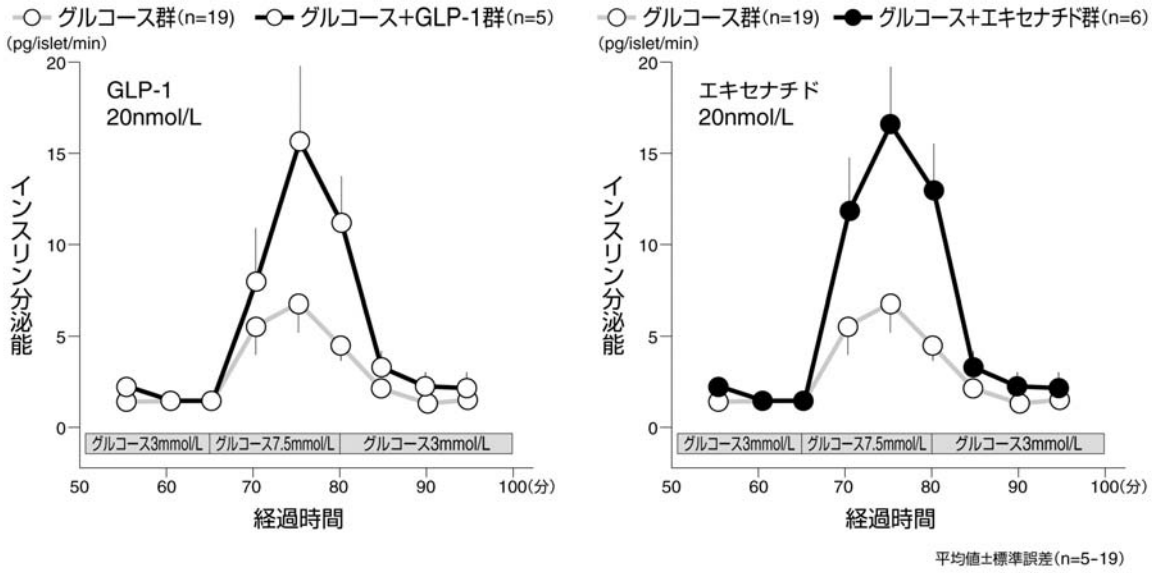


ob/obマウスにおけるエキセナチドの血糖降下作用

図A：生理食塩液を投与したob/obマウス（n=62）の血漿中グルコース濃度を基準とし、マウスに0.001、0.01、0.1、1及び10 μgのエキセナチド（n=10、6、6、9及び14）又は0.1、1、10、100及び1000 μgのGLP-1（n=8、11、11、8及び4）を投与した場合のそれぞれの血漿中グルコース濃度の変化（%）を示す（平均値±標準誤差）。
図B：エキセナチド（1 μg/匹、n=9）投与前の血漿中グルコース濃度と投与後の血糖降下作用との関係を示す。

④ グルコース応答性インスリン分泌作用（*in vitro*、ラット膵島細胞；エキセナチド）[23]

マイクロフィジオメーターの灌流チャンバーに用意した雄性Lewisラット由来の膵島細胞50個を用いて、灌流液中へ分泌されたインスリン含量をラジオイムノアッセイ法にて測定し膵島からのインスリン分泌能について評価した。灌流液中のグルコース濃度を3 mmol/Lから7.5 mmol/Lに増加させた場合、膵島からのインスリン分泌は、グルコース濃度が3 mmol/L時のインスリン分泌に比し、最大6.4±1.5倍に増加した。この試験系においてエキセナチドを同時灌流すると、グルコース濃度を7.5 mmol/Lとした場合のインスリン分泌は更に上昇し、グルコース濃度が3 mmol/L時のインスリン分泌に比し、13.5±2.8倍（P<0.01）増加した。GLP-1を同時灌流した場合も同様に12.7±3.9倍（P<0.05）増加した。エキセナチドは低グルコースレベルでは何ら影響を与えず、高グルコースレベルで認められるインスリン分泌を増強した。

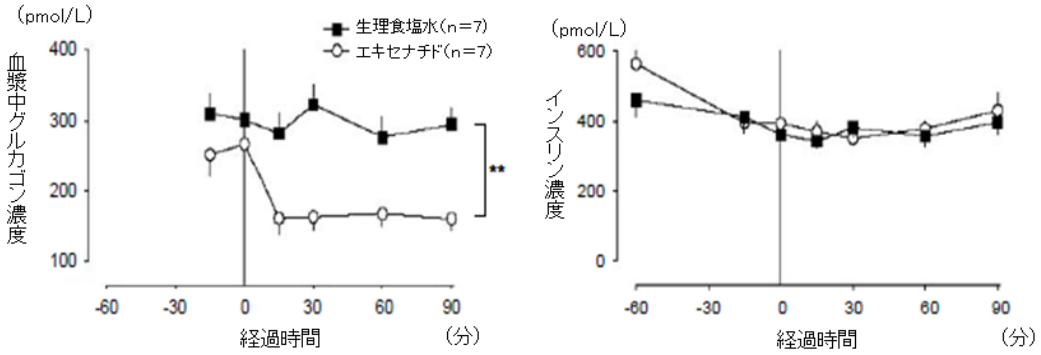


ラット膵島細胞におけるグルコース応答性インスリン分泌反応

左図は灌流液中に GLP-1を添加した場合、右図は灌流液中にエキセナチドを作用させた場合に、ラット膵島細胞が 1分間に分泌するインスリン量の平均値±標準誤差（n=5～19）を示す。

⑤ グルカゴン分泌抑制作用（*in vivo*、ラット；エキセナチド）[24]

一晩絶食させた雄性ZDFラット（14週齢）に対して麻酔下、高血糖クランプを開始した。高血糖クランプ開始60分後、生理食塩液又はエキセナチド（0.21 μg/匹+2.1 μg/mL/hr）を90分にわたって静脈内持続投与した。クランプ中の血漿グルコース濃度は34 mmol/Lに維持し、血漿グルカゴン濃度及びインスリン濃度を経時的に測定した。エキセナチド投与群のグルカゴン濃度は、投与15分後に、163±21 pmol/Lを示し、対照群の282±27 pmol/Lに比し有意に低下した。投与90分後においても、グルカゴン濃度はエキセナチド投与群で165±18 pmol/L、対照群で298±26 pmol/Lと両群とも投与15分後の値とほとんど変わらず、エキセナチド投与群でのグルカゴン分泌が有意に抑制されており、低下が持続していた。一方、インスリン濃度の変化は認められなかった。

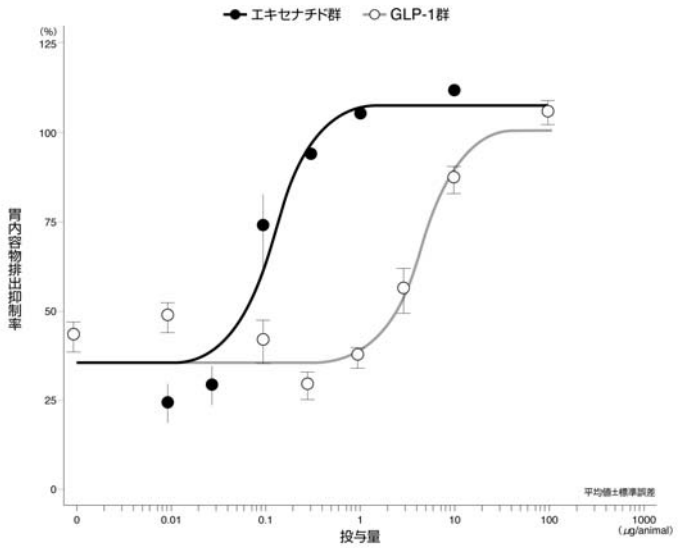


**：p<0.01；エキセナチド群 vs 生理食塩水群（Student's t-test）

高血糖クランプ下のZDFラットにおけるグルカゴン及びインスリン濃度 （平均値±標準誤差）（n=7/群）

⑥ 胃内容物排出遅延作用（*in vivo*、ラット；エキセナチド）[25]

20時間絶食させた覚醒雄性SDラットにエキセナチド（0.01～100 μg）又はGLP-1（0.01～100 μg）を単回皮下投与し、5分後にフェノールレッドで標識したメチルセルロースゲルを経口投与した。経口投与20分後に幽門部を縛って胃を摘出して、胃内容物の吸光度を測定し、胃内容物排出抑制率（%）を算出した。エキセナチド及びGLP-1は用量依存的にメチルセルロースゲルの胃からの排出を抑制し、また高用量では両群とも投与20分後の胃からの排出はほとんど認められず、胃排出抑制率はほぼ100%に近い値を示した。胃内容物排出遅延作用のED_{50}値は、エキセナチドで0.18 μgを示し、GLP-1の6.26 μgと比較してより低用量でGLP-1と同様な作用が認められ、エキセナチドの*in vivo* での効力はGLP-1より強いことが示された。



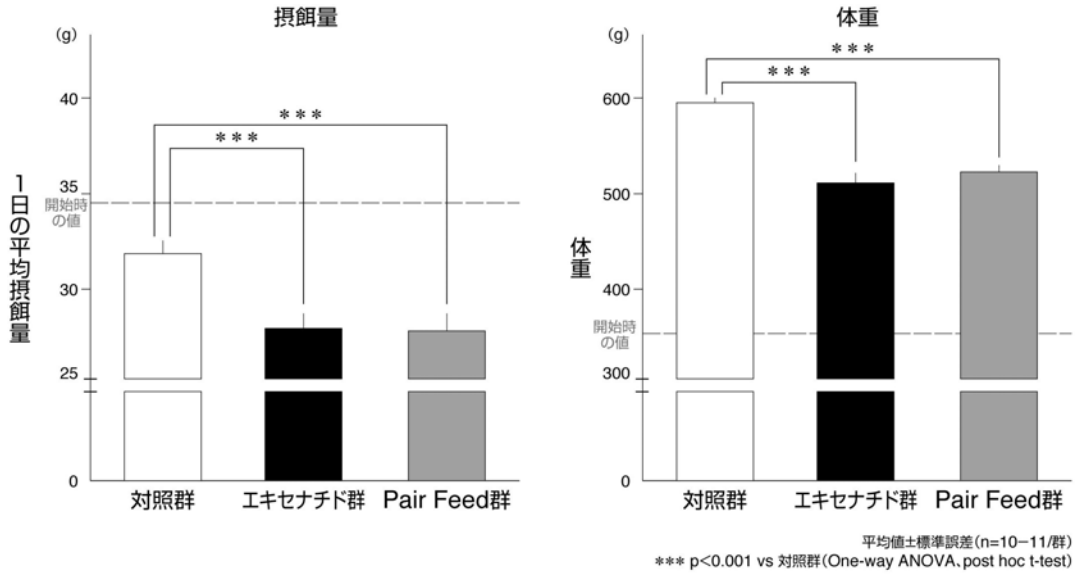
エキセナチド又は GLP-1 各用量におけるラット胃内容物排出抑制作用（平均値±標準誤差）

（溶媒 n=16/群、エキセナチド n=3～6/群、GLP-1 n=4～10/群）

3)体重減少作用

① 体重減少作用(*in vivo*、ラット;エキセナチド) [26]

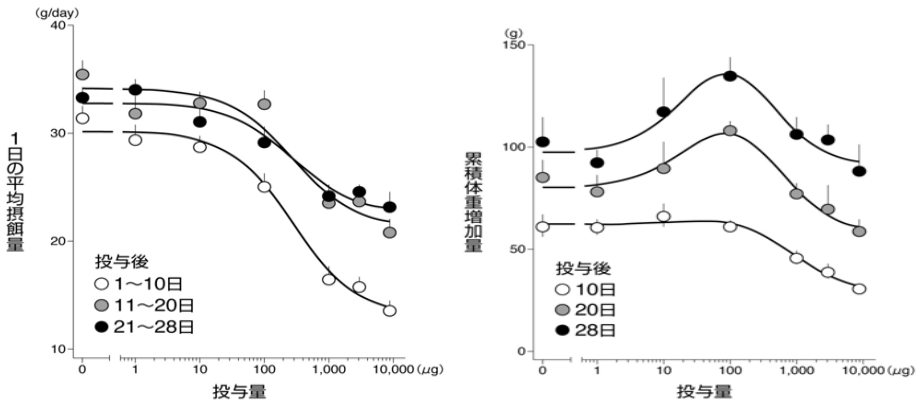
雄性Zucker fatty(fa/fa)ラット(9週齢)に、生理食塩液又はエキセナチドを1日2回(6 μg/kg/day)6週間皮下投与し、摂餌量及び体重を測定した。1日あたりの摂餌量は、対照群(生理食塩液投与)では31.9±0.7 gであった。エキセナチド投与群では27.8±0.3 gであり、対照群に比し有意に低下していた(Pair Feed群:27.7±0.3 g)。試験終了時の体重は、エキセナチド投与群及びPair Feed群では同等であり、いずれの群も対照群に比し共に有意に低下していた。



Zucker fatty(fa/fa)ラットの摂餌量及び体重に対する影響

② 体重減少作用(*in vivo*、ラット;本剤(エキセナチド週 1 回投与製剤) [21]

雄性ZDFラット(約9週齢)を1週間順化し溶媒又は各用量の本剤(1、10、100、1000、3000、9000 μg/匹)を単回皮下投与後の摂餌量及び体重を経時的に測定した。その結果、摂餌量は用量に依存して低下した。体重増加は、投与10日後では摂餌量の低下を反映するように、本剤の用量に依存した減少傾向を示した。一方、投与20日及び28日後の体重は、10 μg/匹及び100 μg/匹の本剤では増加傾向を示し、1000 μg/匹以上では概ね減少傾向を示したが、いずれも溶媒対照群に比し有意な作用は認められなかった。

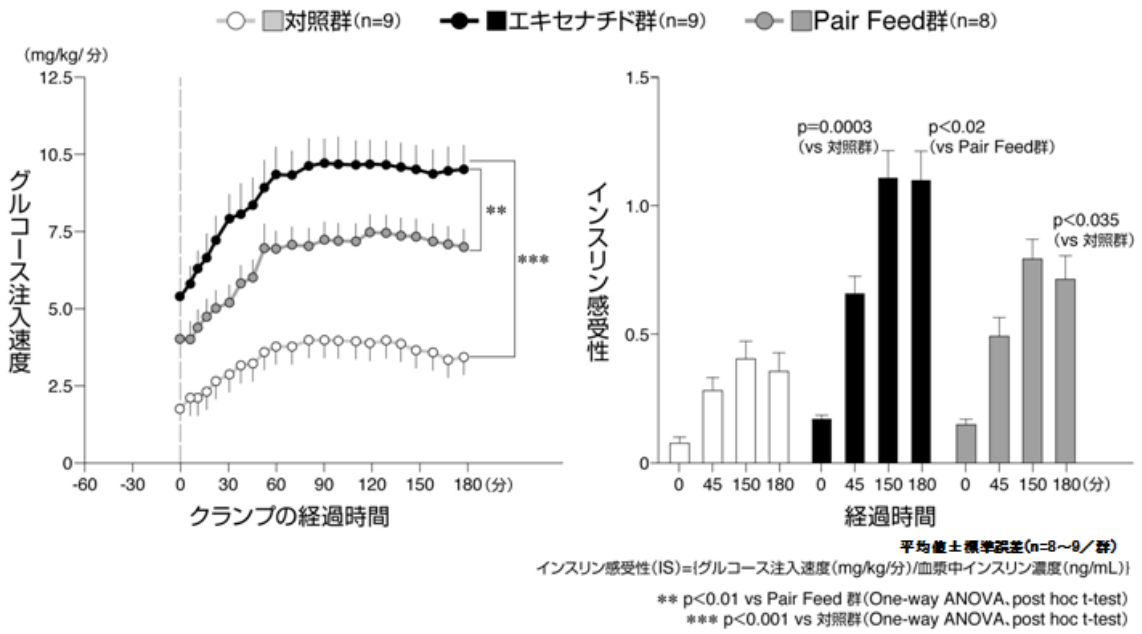


本剤のZDFラットの摂餌量及び体重に対する影響　　平均値±標準誤差(n=7/群)

4)インスリン感受性改善作用

① インスリン感受性改善作用(*in vivo*、ラット;エキセナチド) [26]

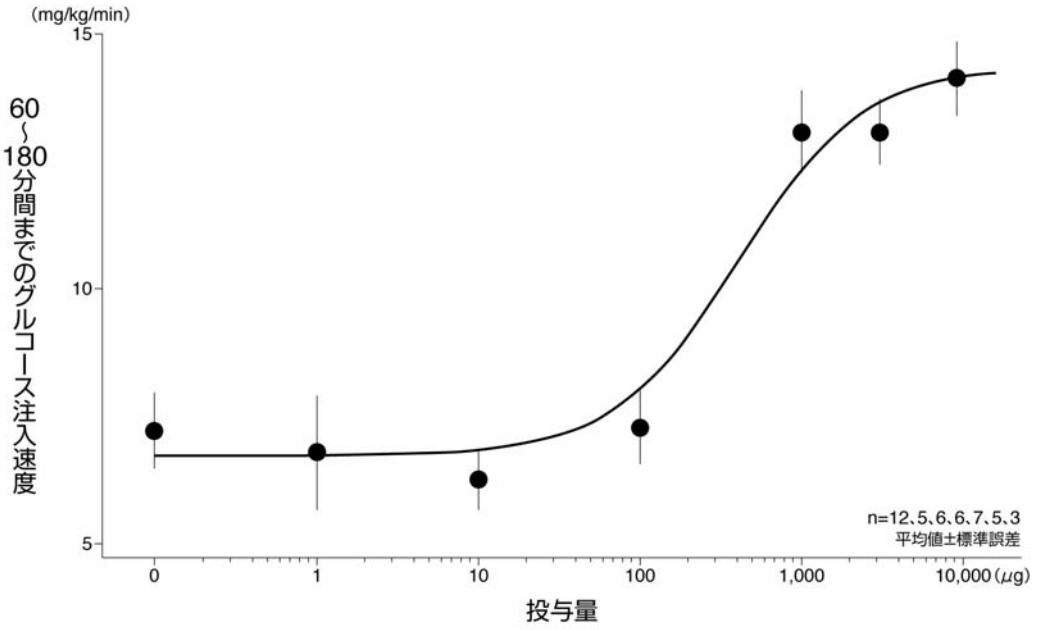
雄性Zucker fatty(fa/fa)ラット(9週齢)に、生理食塩液又はエキセナチドを1日2回(6 μg/kg/day)6週間反復皮下投与した。最終投与24時間後に高インスリン正常血糖クランプ法により、正常血糖(105 mg/dL)を維持するために必要なグルコースを注入した。インスリン抵抗性改善の指標をインスリン感受性により評価したところ、エキセナチド投与群のインスリン感受性は、対照群のみならずPair Feed群に対しても有意な改善が認められた。インスリンクランプ中、正常血糖を維持するために必要な外因性グルコース注入速度は、対照群(生理食塩液)で3.83±0.61mg/kg/min、Pair Feed群で7.2±0.63 mg/kg/minであったが、エキセナチド投与群では9.6±0.82 mg/kg/minと有意に高値を示しており、インスリン感受性の上昇が認められた。



Zucker fatty(fa/fa)ラットにおける 180 分間の高インスリン正常血糖クランプ中のグルコース注入速度及びインスリン感受性

② インスリン感受性改善作用(*in vivo*、ラット;本剤(エキセナチド週 1 回投与製剤) [21]

雄性 ZDF ラット(約 9 週齢)を 1 週間順化し溶媒又は各用量の本剤(1、10、100、1000、3000、9000 μg/匹)を単回皮下投与し、投与 28 日後に実施した高インスリン正常血糖クランプで静脈内グルコース注入速度を測定した。本剤群のグルコース注入速度の値は溶媒対照群に比し高値を示し(p<0.0001、ANOVA)、その ED_{50} 値は 403 μg /匹±0.23 log units であった。このグルコース注入速度を指標にしたインスリン感受性は、溶媒対照群に比し本剤で最大 2.1 倍高く、本剤群において、同量のインスリンでより多くのグルコースを処理できることが示された。

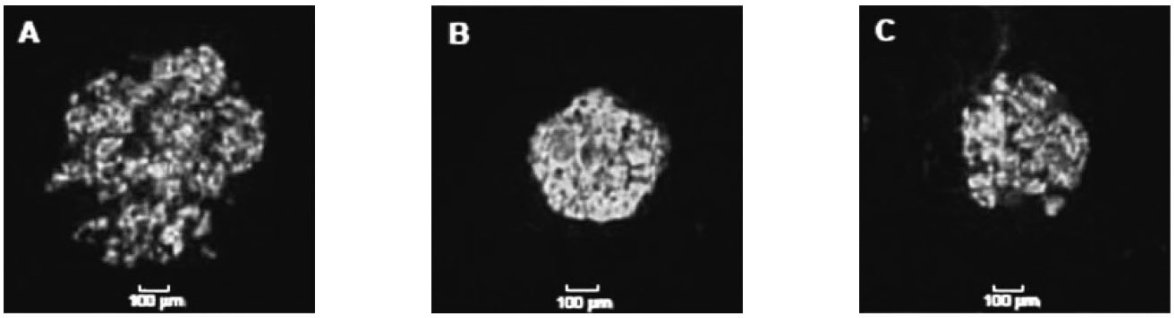


ZDF ラットに溶媒又は各用量の本剤(1、10、100、1000、3000、9000 μg/匹)を単回皮下投与後の高インスリン正常血糖クランプ試験60-180分間の平均グルコース注入速度の平均値± 標準誤差(n=12、5、6、6、7、5、3)。

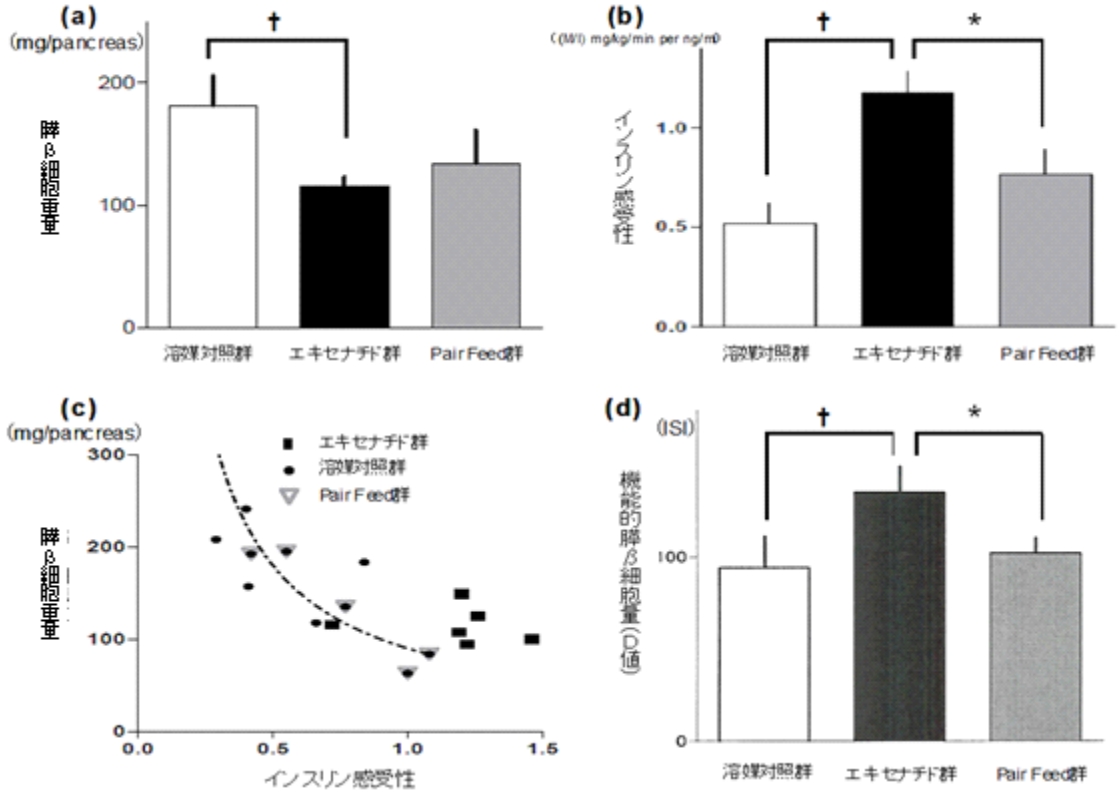
5)膵β細胞に対する作用

① 膵β細胞保護作用(*in vitro*、ラット膵細胞;エキセナチド) [26] [27]

雄性Zucker fatty(fa/fa)ラット(9週齢)に、生理食塩液又はエキセナチドを1日2回(6 μg/kg/day)6週間反復皮下投与し、最終投与24時間後に高インスリン正常血糖クランプを実施した。その後、膵臓を摘出し、免疫染色によりインスリン分泌細胞を検出した。エキセナチド群、Pair Feed群、溶媒対照群の抗インスリン抗体による染色像をみると、エキセナチド群ではその染色像が密にみられるのに対し、溶媒対照群ではまばらであり、膵β細胞が肥大化している様相が認められた(次頁の上段図A、B、C)。膵β細胞の重量(mg/pancreas)はエキセナチド群で115.2±8.1(n=6)、Pair Feed群で133.9±27.1(n=5)、溶媒対照群で181.4±24.4(n=5)を示し、エキセナチド群と溶媒対照群の膵β細胞重量には有意差が認められた(中段の図(a))。インスリン感受性(グルコース注入速度/血漿インスリン濃度)は、膵β細胞の重量が低くなるほど、高値を示しており、エキセナチド群で1.175±0.109(n=6)、Pair Feed群で0.764±0.126(n=5)、溶媒対照群で0.520±0.100(n=5)であった。エキセナチド群のインスリン感受性は溶媒対照群及びPair Feed群に対し有意に高かった(中段の図(b))。膵β細胞重量とインスリン感受性との関係をプロットし下段の図(c)に示す。溶媒対照群とPair Feed群の値は、点線で示される双曲線上に概ね認められたが、エキセナチド群の値は、双曲線の右上方向に位置し、耐糖能が改善していることが示唆された。実際、薬物の有効性の指標となるD値(インスリン感受性で補正した膵β細胞量)は、溶媒対照群及びPair Feed群に比しエキセナチド群で有意に増加しており、それぞれ、エキセナチド群で135.4±13.7(n=6)、Pair Feed群で102.3±8.1(n=5)、溶媒対照群で94.3±17.1(n=5)であった(下図(d))。



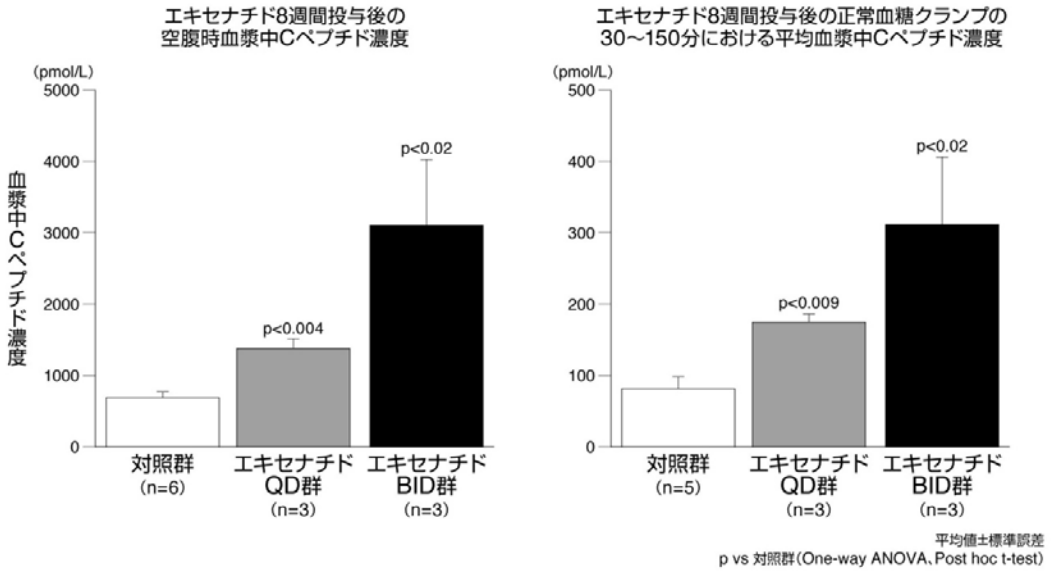
対照群　　エキセナチド群（6μg/kg/日）　　Pair Feed群



上段の図は膵島におけるモルモット抗ラットインスリン血清を一次抗体とし、Cy2 コンジュゲートの抗モルモット二次抗体を用いて免疫染色したインスリン陽性細胞の染色画像を示す。
中及び下段の図は(a) 膵β細胞重量、(b) インスリン感受性、(c) インスリン感受性と膵β細胞重量の関係、(d) インスリン感受性で補正した膵β細胞量をそれぞれ示す。
平均値±標準誤差、n=5～6/群。ISI：Insulin Sensitivity Index.　†：$p<0.05$；エキセナチド群 vs 溶媒対照群、*：$p<0.05$；エキセナチド群 vs Pair Feed 群（Student's t-test）
D 値：膵β細胞重量にインスリン感受性を乗じた値。（生体内では正常血糖を維持する代償機構が備わっていることから、インスリン分泌量（膵β細胞重量）とインスリン感受性は逆相関性を示し、これらの積は一定の値（D 値：deposition index）をとるが、代償機構が破綻し始め耐糖能が悪化（膵β細胞の機能的インスリン分泌能が低下）すると D 値は小さくなり、一方、耐糖能が改善（膵β細胞の機能的インスリン分泌能が上昇）すれば D 値は大きくなることが示唆されている。）

② 膵β細胞機能改善作用（*in vivo*、ラット；エキセナチド）[28]

雄性ZDFラット（8週齢）に生理食塩液又はエキセナチド1 μgを1日1回もしくは2回8週間皮下投与し、一晩絶食させたラットの正常血糖クランプ前及びクランプ中の血漿中Cペプチドを評価した。一晩絶食後の空腹時血漿中Cペプチド濃度は、エキセナチドの1日1回投与群で1379.1±134.2 pmol/L、1日2回投与群では3100.5±925.9 pmol/Lを示し、対照群（688.5±80.1 pmol/L）に比べて有意に高値を示した。また、エキセナチド投与群では正常血糖クランプ中の血漿中のCペプチドも対照群に比べて有意に高く、膵β細胞機能の改善作用が示唆された。

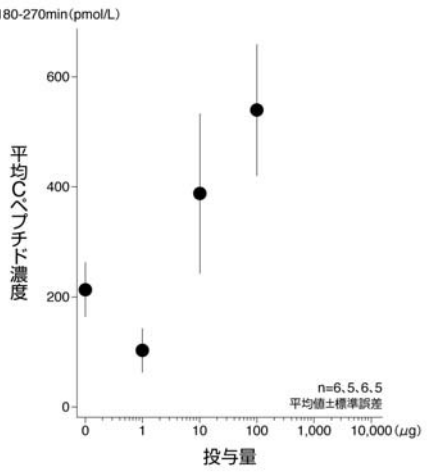


QD:1日1回投与、BID：1日2回投与
左図はエキセナチドを8週間投与後の空腹時血漿中のCペプチド濃度、右図はエキセナチドを8週間投与後の正常血糖クランプの 30～150分における平均の血漿中Cペプチド濃度をそれぞれ示す。

ZDF ラットにおける血漿中 C ペプチド濃度に対するエキセナチドの作用

③ 膵β細胞機能改善作用（*in vivo*、ラット；本剤（エキセナチド週 1 回投与製剤））[21]

雄性ZDFラット（約9週齢）を1週間順化し溶媒又は本剤（1、10及び100 μg/匹）を単回皮下投与し、投与28日後に、静脈内グルコース負荷試験を実施して血漿中Cペプチド濃度を測定した。本剤投与時の血漿中Cペプチド濃度は、溶媒対照群に比し、有意に増加した（p<0.03）。



ZDF ラットに溶媒又は各用量のエキセナチド QW 製剤（1、10 及び 100μg /匹）を単回皮下投与 28 日後の静脈内グルコース負荷試験（IVGTT）（180-270 分）下、溶媒又はエキセナチド QW 製剤各用量群の平均血漿中 C ペプチド濃度を示す。

本剤単回皮下投与による膵β細胞機能に対する作用

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

＜参考＞

外国で開発初期に実施されたエキセナチド 1 日 2 回投与製剤の臨床試験の結果から、血漿中エキセナチド濃度の治療濃度域は 50～350 pg/mL の範囲と考えられた。

(2) 最高血中濃度到達時間（日本人）

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

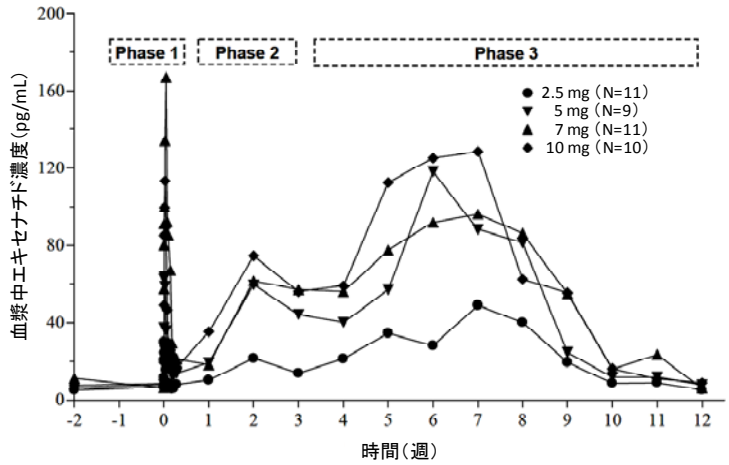
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

各臨床試験における血漿中エキセナチド濃度は免疫酵素測定（IEMA）法により測定した。

なお、抗体価 625 以上の被験者の血漿サンプルに関しては、抗体による血漿中エキセナチド濃度測定への影響が示唆されているため、高抗体価（抗体価 625 以上）の被験者の血漿中濃度を反復投与時の薬物動態解析、並びに母集団薬物動態（ポピュレーション PK）及び母集団薬物動態/薬力学（ポピュレーション PK/PD）解析の解析から除外した。

1) 本剤（エキセナチド週1回投与製剤）の薬物動態特性 [29]

本剤は、皮下投与後、最初にマイクロスフェアが体内の水分と接触し、マイクロスフェア表面の薬物が水分に溶解することにより第一段階の放出（Phase 1）が起こる。第一段階の放出後、マイクロスフェアはさらに水和及び分解により、ポリマーの分子量が徐々に減少する第二段階（Phase 2）の放出が起こる。その後、ポリマーの分子量が減少し、ある分子量に達すると、ポリマーの分解による薬物の拡散とマイクロスフェアの侵食による皮下組織への直接的な拡散との組み合わせによって第三段階（Phase 3）の放出が起こると推察される。2つの長時間にわたるピーク（Phase 2とPhase 3）は、本剤投与による曝露期間の大部分に相当し、この曝露によりエキセナチドの臨床的な作用が生じると考えられる。



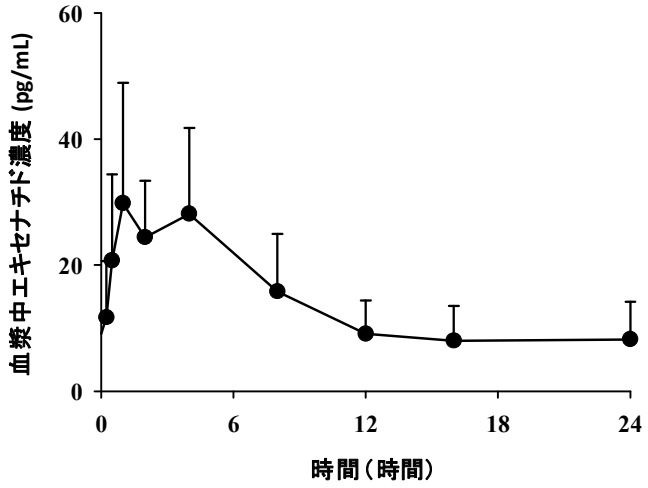
本剤（2.5 mg、5.0 mg、7.0 mg、10.0 mg）を外国人2型糖尿病患者に単回皮下投与したときの血漿中エキセナチド濃度推移

注） 日本における承認用法・用量：通常、成人には、エキセナチドとして、2 mg を週に 1 回、皮下注射する。

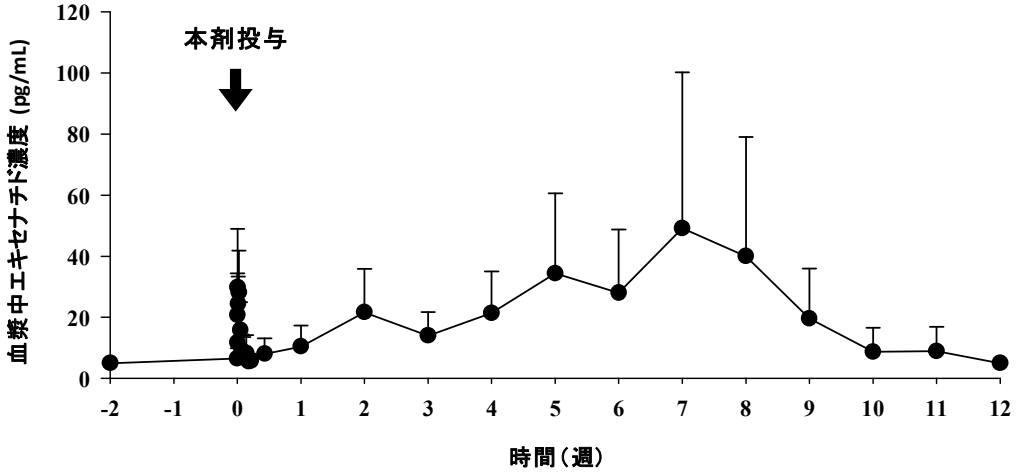
2) 単回投与時の薬物動態（外国人）[9]

外国人2型糖尿病患者（11例）にエキセナチド1日2回投与製剤5 μgを1日3回14日間投与後、本剤（2.5 mg）を単回皮下投与したときの血漿中エキセナチドの薬物動態を評価した。

本剤投与から8時間以内に血漿中エキセナチド濃度が上昇し、エキセナチド放出の第一段階を示す短時間のピーク（Phase 1）が認められた。その後、血漿中エキセナチド濃度は約10週間維持され、投与12週時には投与前の濃度まで低下した。



外国人 2 型糖尿病患者に本剤（2.5 mg）を単回皮下投与後 24 時間までの血漿中エキセナチド濃度推移（平均値＋標準偏差）



外国人 2 型糖尿病患者に本剤（2.5 mg）を単回皮下投与時の試験終了時（12 週時）までの血漿中エキセナチド濃度推移（平均値＋標準偏差）

外国人 2 型糖尿病患者に本剤 2.5 mg を単回皮下投与したときの血漿中エキセナチド濃度の薬物動態パラメータ(n=11)

	本剤 2.5 mg
投与後 0～48 時間	
C_{max} (pg/mL)	29.2 (5.92)
t_{max} (h) a)	2.1 (0.0-0.8)
投与後 48 時間～試験終了	
C_{max} (pg/mL)	67.2 (9.22)
t_{max} (day) a)	48.1 (35.0-61.0)
投与後 0 時間～試験終了	
AUC (pg･h/mL)	40378 (4903)
C_{av} (pg/mL)	20.0 (2.43)

C_{av}：平均血漿中濃度
幾何平均値（標準誤差）
a）算術平均値（範囲）

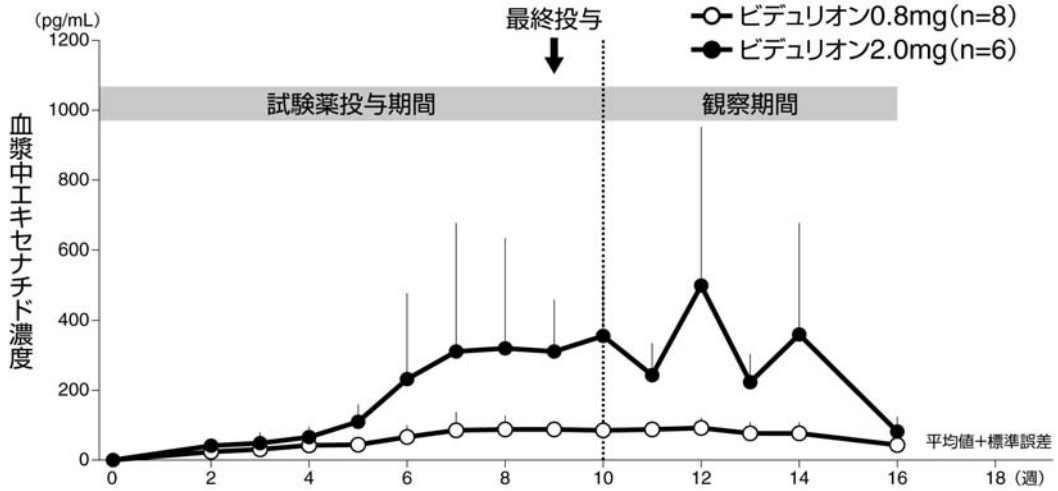
注） 日本における承認用法・用量：通常、成人には、エキセナチドとして、2 mg を週に 1 回、皮下注射する。

3） 反復投与時の薬物動態（日本人）

＜10 週間反復投与データ（日本人）＞ [1]

日本人 2 型糖尿病患者[14 例、高抗体価（抗体価 625 以上）例を除く]に本剤（0.8 mg、2.0 mg）を週 1 回 10 週間反復皮下投与したときの血漿中エキセナチドの薬物動態を評価した。

本剤 0.8 mg 及び 2.0 mg 群の血漿中エキセナチド濃度のトラフ値は、いずれも投与 1 週時から投与 8 週時まで徐々に増加し、投与 8 週時には定常状態に到達した。Day 1 での C_{max} の幾何平均値は、本剤 0.8 mg 群で 64.3 pg/mL、本剤 2.0 mg 群で 137 pg/mL であった。投与 9 週時から 10 週時までの定常状態の平均血漿中濃度（$C_{av,ss}$）の幾何平均値は、本剤 0.8 mg 群で 81.2 pg/mL、本剤 2.0 mg 群で 345 pg/mL であった。また、投与 9 週時から 10 週時までの $C_{av,ss}$ 及び $AUC_{week9\ to\ 10}$ の幾何平均値は、本剤 0.8 mg 群でそれぞれ 141 pg/mL 及び 13900 pg･h/mL、本剤 2.0 mg 群でそれぞれ 582 pg/mL 及び 60800 pg･h/mL であった。



2 型糖尿病患者に本剤（0.8 mg 又は 2.0 mg）を 10 週間反復皮下投与したときの血漿中エキセナチド濃度推移（高抗体価例を除く）

2型糖尿病患者に本剤(0.8 mg又は2.0 mg)を10週間反復皮下投与したときの血漿中エキセナチド濃度の薬物動態パラメータ(高抗体を除く)

		ビデュリオン0.8mg	ビデュリオン2.0mg
1日目	n	8	6
	C_{max}(pg/mL) t_{max}(h)注)	64.3(90.4) 2.00(0.980～8.00)	137(85.6) 2.00(0.500～8.00)
9～10週	n	8	5
	$C_{max,ss}$(pg/mL) $C_{av,ss}$(pg/mL) $t_{ss,max}$(h)注) $AUC_{week\ 9\ to\ 10}$(pg·h/mL)	141(20.6) 81.2(26.2) 2.08(1.88～72.0) 13900(25.6)	582(61.1) 345(31.7) 95.9(1.92～216) 60800(29.0)

幾何平均値(変動係数%)、 $C_{max,ss}$:定常状態の最高血漿中濃度
$C_{av,ss}$:定常状態の平均血漿中濃度、$AUC_{week\ 9\ to\ 10}$:投与 9～10 週の AUC
注)中央値(範囲)

注) 日本における承認用法・用量:通常、成人には、エキセナチドとして、2 mg を週に 1 回、皮下注射する。

＜26 週間反復投与データ(日本人)＞ [30]

日本人 2 型糖尿病患者に本剤 2.0 mg を週 1 回 26 週間反復皮下投与したときの血漿中エキセナチドの薬物動態を評価した。

日本人における血漿中エキセナチド濃度のトラフ値の幾何平均値は、投与 8 週時で 203 pg/mL、投与 12 週時で 254 pg/mL、投与 20 週時で 248 pg/mL、投与 26 週時で 236 pg/mL であった。投与 8 週時には、血漿中エキセナチド濃度は治療効果発現に必要な血漿中濃度範囲内(50～350 pg/mL)に到達した。

2型糖尿病患者に本剤(2.0 mg)を26週間反復皮下投与したときの血漿中エキセナチド濃度(トラフ値)の薬物動態パラメータ

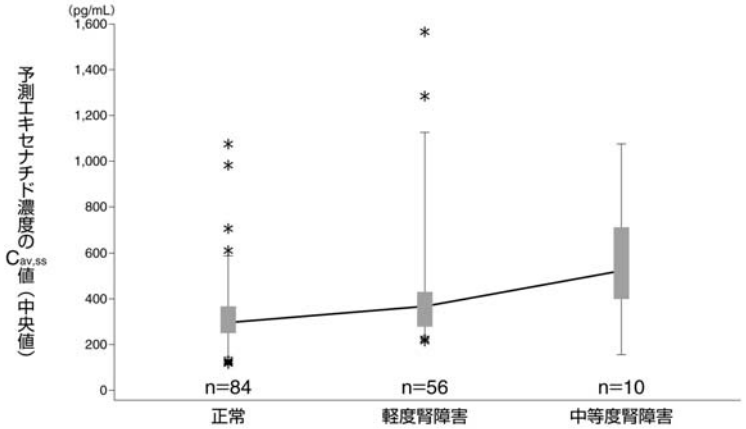
投与後の時間(週)	Week 8	Week 12	Week 20	Week 26
n	73	78	86	88
トラフ値(pg/mL)	203(63)	254(52)	248(74)	236(79)

幾何平均値(変動係数%)

4) 腎機能障害患者における薬物動態(外国人) [31]

外国人2型糖尿病患者を対象とした本剤0.8 mg又は2.0 mgを週1回15週間反復投与した試験(LAR-104試験)及び本剤2.0 mg週1回とエキセナチド1日2回投与製剤1日2回の30週間投与を行った試験(LAR-105試験)の母集団薬物動態解析[高抗体価(抗体価625以上)のサンプルを除く]から本剤投与後の$C_{av,ss}$に対するクレアチニンクリアランス(CrCL)の影響を検討した。

母集団薬物動態解析の結果、CrCLのベースライン値が本剤投与後の$C_{av,ss}$の変動要因として検出された。CrCLの低下に伴い、$C_{av,ss}$が上昇するものと推定されたが、腎機能障害の程度ごとの$C_{av,ss}$の推定値の分布には大きな重なりが認められた。軽度及び中等度の腎機能障害患者の$C_{av,ss}$の中央値は、正常腎機能患者と比べてそれぞれ22.8%及び74.3%高くなると推定された。



正常腎機能：CrCL 80 mL/min超、軽度腎障害：CrCL 50 mL/min超、80 mL/min以下、中等度腎障害：CrCL 30 mL/min超、50 ml/min以下（CrCLはCockcroff-Gault式より算出。体重が理想体重を超える患者では理想体重を式に代入して算出）

本剤2.0 mgを反復皮下投与したときの腎機能障害の程度ごとの定常状態の平均血漿中濃度の推定値の分布

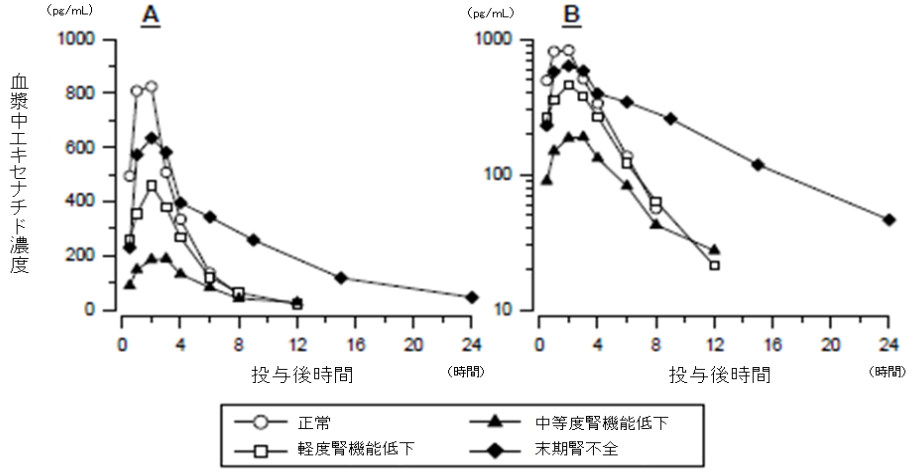
本剤2.0 mgを反復皮下投与したときの腎機能障害の程度ごとの定常状態の平均血漿中濃度の推定値（pg/mL）

腎機能	評価例数	最小値	25パーセンタイル値	中央値	75パーセンタイル値	最大値
正常	84	116.6	252.7	300.3	369.6	1074.7
軽度腎障害	56	225.3	282.6	368.7	436.6	1562.9
中等度腎障害	10	162.1	398.2	523.4	714.4	1076.8

正常腎機能：CrCL＞80mL/min、軽度腎障害：50mL/min<CrCL≦80mL/min、中等度腎障害：30mL/min<CrCL≦50mL/min
（CrCLはCockcroff-Gault式より算出。体重が理想体重を超える患者では理想体重を式に代入して算出）

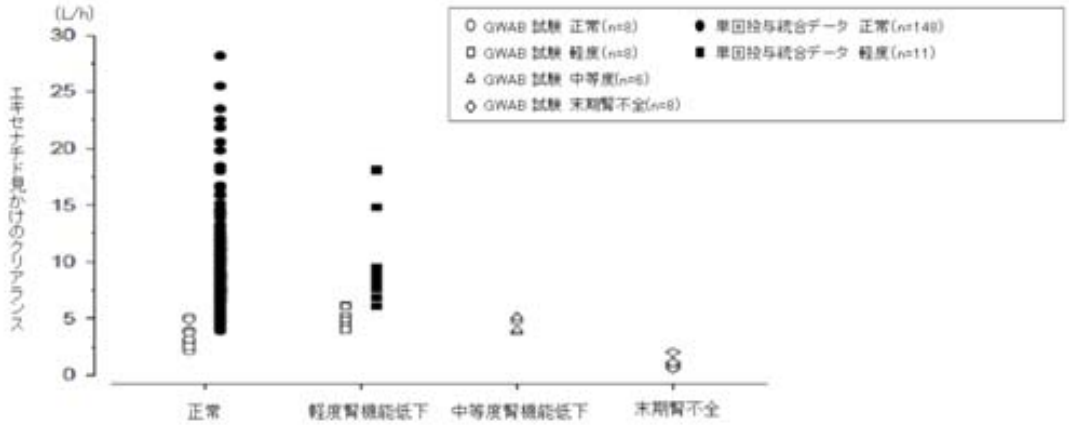
＜参考：エキセナチド1日2回投与製剤投与時の臨床試験［17］＞

健康成人（CrCL>80 mL/min）8例、軽度腎機能障害患者（CrCL =50～80 mL/min）8例、中等度腎機能障害患者（CrCL =30～50 mL/min）6 例及び血液透析を受けている末期腎不全患者（CrCL ≤30 mL/min）8例にエキセナチド1日2回投与製剤5又は10 μgを単回皮下投与したときの半減期（以下、$t_{1/2}$）はそれぞれ、1.45、2.12、3.16、5.95時間であり、腎機能低下に伴い$t_{1/2}$は延長した。



健康成人、軽度又は中等度腎機能障害患者、末期腎不全患者にエキセナチド1日2回投与製剤を単回皮下投与したときの血漿中エキセナチド濃度推移（平均値）（左図：原尺度、右図：片対数尺度）

当該試験(エキセナチド 1 日 2 回投与製剤での GWAB 試験)における健康成人の血漿中濃度は、他の試験における同投与量での血漿中濃度と比べて高値を示し、見かけのクリアランス(CL/F)が低値を示したことから、当該試験の腎機能障害被験者に係る CL/F の低下を過小評価することを避けるため、2 型糖尿病患者(CrCL>50 mL/min)における単回投与時のデータと当該試験の成績を併合し、本剤の腎機能に対する影響を評価した。その結果、正常腎機能を有する被験者に対し軽度、中等度腎機能障害患者及び末期腎不全患者では見かけのクリアランスはそれぞれ約 13%、36%及び 84%低下した。



○、□、△及び◇はGWAB 試験のデータを示す。◆及び■は単回投与統合データを示す。
被験者222(中等度の腎機能障害を有する被験者、GWAB 試験)は、血漿中エキセナチド濃度推移が異常な低値を示したため除いた(最高濃度34.6 pg/mL)

腎機能障害(軽度、中等度及び末期腎不全)を有する被験者でのエキセナチドの見かけのクリアランスの分布
(GWAB試験及び単回投与統合データ)

腎機能障害によるエキセナチドの見かけのクリアランスへの影響

腎機能	N	見かけのクリアランス[注1)] (L/h)	正常群に対する比 (95%信頼区間)	p 値
正常 (CrCL>80 mL/min)	71	8.14	-	-
軽度腎機能低下 (CrCL =50～80 mL/min)	12	7.11	0.87 (0.69, 1.11)	0.2581
中等度腎機能低下 (CrCL =30～50 mL/min)	6	5.19	0.64 (0.46, 0.89)	0.0083
末期腎不全 (血液透析)	8	1.3	0.16 (0.12, 0.22)	<0.0001

注 1) 最小二乗幾何平均値　(GWAB 試験及び単回投与統合データ)

5) 高齢者における薬物動態(外国人) [18]

＜参考:エキセナチド1日2回投与製剤投与時の臨床試験＞

外国人高齢2型糖尿病患者(15例、75～85歳、CrCL =30～80 mL/min)にエキセナチド5及び10 μgを単回皮下投与したときのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、成人2型糖尿病患者(15例、45～65歳、CrCL ≥50 mL/min)に比べてそれぞれ12%及び41%増加したが、有意な差は認められなかった。

6) 投与部位による薬物動態の差（外国人）[10]

外国人 2 型糖尿病患者を対象とした本剤週 1 回投与とシタグリプチン又はピオグリタゾン投与との比較試験（BCB106）の二重盲検下に 26 週間の投与を完了し、非盲検継続期間（14 週間以上）において本剤の腹部投与で血漿中エキセナチド濃度が定常状態に到達した患者を各注射部位群（腹部群、上腕部群、大腿部群）に無作為に割付けた。本剤（2.0 mg）を週 1 回 12 週間反復皮下投与し、投与部位評価開始時と投与部位評価開始後 12 週時の血漿中エキセナチド濃度、HbA_{1c} 値、空腹時血糖値を評価した。

評価可能集団（116 例）のベースライン（投与部位評価開始時）の血漿中エキセナチド濃度の幾何平均値は各群で同程度であった（腹部群：232.74 pg/mL、上腕部群：220.23 pg/mL、大腿部群：205.52 pg/mL）。投与部位評価開始後 12 週時の腹部群に対する上腕部群及び大腿部群の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.01（0.79、1.29）及び 0.93（0.73、1.18）であった。腹部又は上腕部に投与したときと大腿部に投与したときの血漿中エキセナチド濃度にわずかに差があったが、この差は臨床的に意味のあるものではなかった。また、上腕部群及び大腿部群の HbA_{1c} 変化量及び空腹時血糖値変化量は、腹部群と同程度であった。以上、本剤の注射部位の違いは血漿中エキセナチド濃度に影響しないことが示された。

7) エキセナチド抗体（外国人）[32]

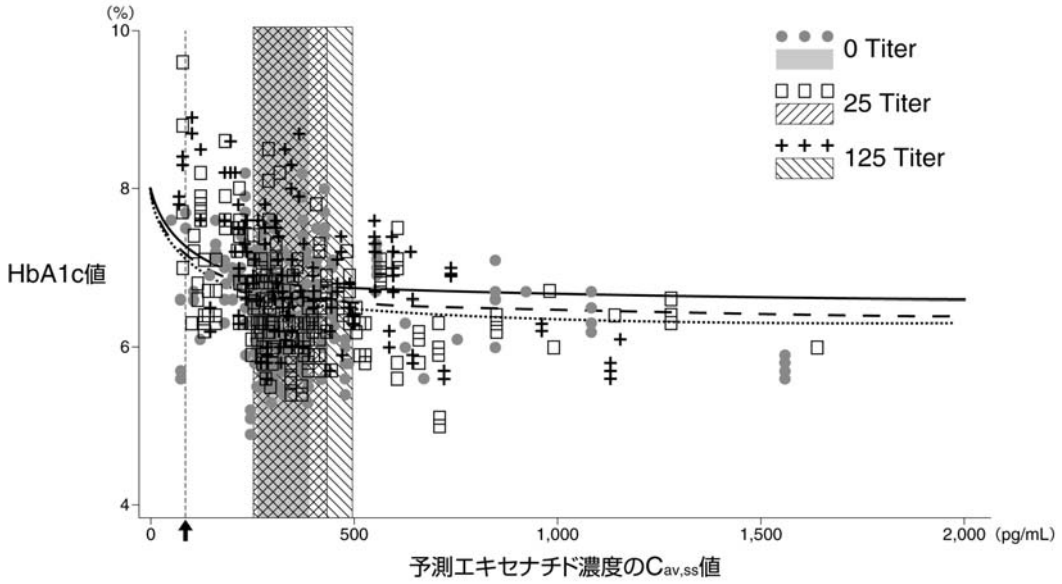
外国人2型糖尿病患者を対象とした本剤0.8 mg又は2.0 mgを週1回15週間反復投与した試験（LAR-104試験）及び本剤2.0 mg 週1回とエキセナチド1日2回投与製剤1日2回の30週間投与を行った試験（LAR-105試験）の母集団薬物動態解析[高抗体価（抗体価625以上）のサンプルを除く]において、抗体価は$C_{av,ss}$（定常状態の平均血漿中濃度）の変動要因として検出された。抗体価25の被験者の$C_{av,ss}$の中央値は、抗体陰性例と同程度であった。抗体価125の被験者の$C_{av,ss}$の中央値は、抗体陰性例に比べて16.8%高かったが、抗体価で層別した被験者の$C_{av,ss}$の推定値の分布は重なっていた。このため、抗体価がエキセナチドの薬物動態に与える影響は小さいと考えられる。

本剤2.0 mgを反復皮下投与したときのエキセナチド抗体価ごとの
定常状態の平均血漿中濃度の推定値（pg/mL）

抗体価	評価例数	最小値	25パーセンタイル値	中央値	75パーセンタイル値	最大値
0	95	106.9	261.9	308.1	393.3	1562.9
25	97	98.7	274.9	329.4	428.6	1642.0
125	69	123.5	300.5	360.0	519.0	1294.9

また、本剤の母集団薬物動態／薬力学解析[高抗体価（抗体価625以上）を除いた解析]から、抗体価は曝露量-反応解析の変動要因としても検出された。HbA_{1c}値のベースライン値と体重の変化量が同程度である被験者において、抗体陰性例でHbA_{1c}値のベースラインからの変化量が最も大きく、その程度は小さいものの抗体価が増加するにつれてHbA_{1c}値のベースラインからの変化量は徐々に小さくなると推定された。例えば、$C_{av,ss}$が300 pg/mLであり、HbA_{1c}値のベースライン値が8%、体重の変化量が−2.8 kgであると仮定した場合、HbA_{1c}値のベースラインからの変化量は、抗体陰性例で−1.39%、抗体価25の被験者で−1.31%、及び抗体価125の被験者で−1.13%であった。本剤2.0 mgを反復皮下投与したときのHbA_{1c}値と$C_{av,ss}$の推定値の関係において、抗体価ごとのHbA_{1c}値と$C_{av,ss}$値にわずかな違いはあるものの、抗体価ごとの個々の

データの分布には大きな違いは認められなかった。このため、各被験者の抗体価による薬力学的反応の違いはほとんどないと考えられた。



体重の変化量とベースラインのHbA_{1c}値は母集団の中央値に固定した。
実線、破線、及び点線は、それぞれエキセナチド抗体価125、25、及び0のHbA_{1c}値のモデル推定値を示す。
各網掛け部分は、各エキセナチド抗体価の$C_{av,ss}$推定値の25から75パーセンタイルを示す。
矢印(83.5 pg/mL)は、EC_{50}の母集団平均値を示す。

本剤2.0 mgを反復皮下投与したときのエキセナチド抗体価ごとのHbA_{1c}値と定常状態の平均血漿中濃度の推定値の関係

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

① 本剤とアセトアミノフェン併用(胃内容物排出速度への影響:外国人) [33]

外国人 2 型糖尿病患者における本剤 2.0 mg 週 1 回とエキセナチド 1 日 2 回投与製剤 10 μg 1 日 2 回との 30 週間反復皮下投与の比較試験の一部被験者を対象に、両薬剤の胃内容物排出速度への影響をアセトアミノフェンの薬物動態を指標として評価した。投与 14 週時に本剤投与群には空腹時又は食後に、エキセナチド 1 日 2 回投与製剤投与群には食後にアセトアミノフェン 1000 mg を経口投与したときのアセトアミノフェンの薬物動態をベースライン値と比較した。

本剤投与群では、アセトアミノフェンの C_{max} はわずかに低下(空腹時 16%、食後 5%)したが、エキセナチド 1 日 2 回投与製剤投与群の低下(食後 21%)に比べて小さかった。また、本剤投与群でのアセトアミノフェンの AUC の低下(空腹時、食後ともに 4%の低下)は、エキセナチド 1 日 2 回投与製剤投与群の

AUC の低下（食後 20%の低下）よりも小さかった。t_{max} ではわずかに遅延した。本剤は、アセトアミノフェンと併用投与しても、アセトアミノフェンの薬物動態にほとんど影響しなかった

エキセナチド 1 日 2 回投与製剤群では、ベースラインに比し、アセトアミノフェン濃度の $AUC_{0\text{-}5h}$ 及び C_{max} の低下、t_{max} の遅延がそれぞれ認められた。

外国人2型糖尿病患者に各種エキセナチド製剤とアセトアミノフェンを併用投与したときのアセトアミノフェンの薬物動態パラメータ

投与群		n	ベースラインに対する $AUC_{0\text{-}5h}$比 [90%CI]	ベースラインに対する C_{max}比 [90%CI]	t_{max}(h)	
					ベースライン [範囲]	14週時 [範囲]
本剤	空腹時	25	0.96 [0.84, 1.10]	0.84 [0.72, 0.99]	0.98 [0.25, 3.0]	1.4 [0.25, 3.0]
	食後	26	0.96 [0.84, 1.09]	0.95 [0.81, 1.11]	0.90 [0.25, 3.4]	1.3 [0.25, 5.2]
エキセナチド1日2回投与製剤	食後	24	0.80 [0.70, 0.92]	0.79 [0.66, 0.93]	0.87 [0.25, 1.8]	2.0 [0.25, 5.2]

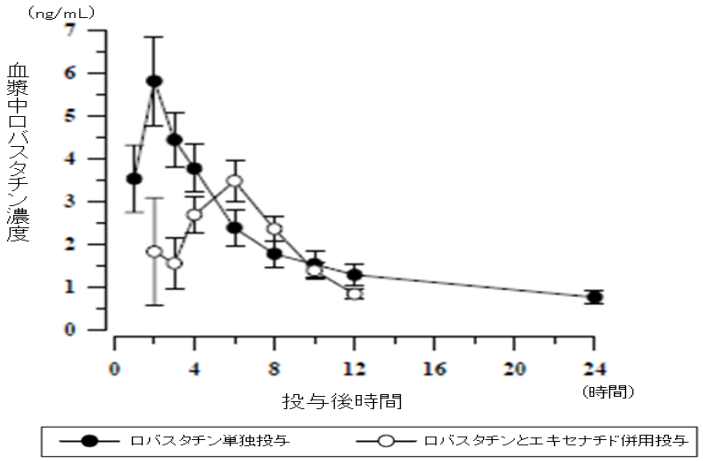
AUC 比、C_{max} 比：最小二乗幾何平均値、t_{max}：算術平均値（時間）

＜参考：エキセナチド1日2回投与製剤と併用薬との併用投与臨床試験＞

① ロバスタチン併用（国内未承認、外国人）[34]

健康成人 22 例を対象にロバスタチン 40 mg 単独投与及びエキセナチド 1 日 2 回投与製剤 10μg と併用投与したときの血漿中ロバスタチン濃度推移及びロバスタチンの薬物動態パラメータを以下に示す。

エキセナチド併用投与時のロバスタチンの t_{max}（中央値）は約 4 時間遅延し、AUC 及び C_{max} はそれぞれ単独投与時よりも 40%及び 28%低下した。



健康成人にロバスタチン40 mgを単回単独投与（第1日目）及びエキセナチド1日2回投与製剤（10 μg）と併用投与（第4日目）したときの血漿中ロバスタチン濃度推移

エキセナチド併用時のロバスタチンの臨床効果との関係を検討するために行った外国第Ⅲ相試験 3 試験（30 週のプラセボ対照試験）の併合解析では、HMG-CoA 還元酵素阻害剤服用中の被験者の脂質プロファイルはエキセナチド併用による影響を受けなかった。

「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 7．相互作用」の項参照。

② ワルファリン併用(外国人) [35]

外国人健康成人 15 例にワルファリン 25 mg とエキセナチド 1 日 2 回投与製剤 10 μg を併用投与したとき、ワルファリンの t_{max} は 2 時間遅延したが、$AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ に影響は認められなかった。ワルファリンとエキセナチドの併用投与は、プロトロンビン時間－国際標準化比(INR)に影響を及ぼさなかった。「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項参照。

③ リシノプリル併用(外国人) [36]

リシノプリル(5～20 mg/日)による治療で血圧が安定している軽度～中等度の外国人高血圧患者22例にリシノプリルとエキセナチド1日2回投与製剤を併用投与したとき、定常状態のリシノプリルのt_{max}は2時間延長したが、用量及び体重で基準化した$C_{max,ss}$及び$AUC_{\tau,ss}$に変化は認められなかった。

④ ジゴキシン併用(外国人) [37]

外国人健康成人23例にジゴキシンとエキセナチド1日2回投与製剤を併用投与したとき、定常状態のジゴキシンのt_{max}はジゴキシン単独投与時と比べ約2.5時間延長し、$C_{max,ss}$は約18%低下した。エキセナチド併用時の被験者個々のジゴキシンの$C_{max,ss}$は治療濃度の範囲内であった。また、定常状態におけるジゴキシンのAUCには併用による変化は認められなかった。

⑤ 経口避妊薬併用(外国人) [38]

外国人健康成人女性 38 例に経口避妊薬(エチニルエストラジオール 30 μg、レボノルゲストレル 150 μg の配合剤)とエキセナチド 1 日 2 回投与製剤 10 μg の併用投与において、エキセナチド投与 1 時間前に経口避妊薬を投与したとき、経口避妊薬の薬物動態に変化は認められなかった。一方、エキセナチド投与 30 分後に経口避妊薬を投与すると、胃内容物排出遅延作用による約 3～4 時間の t_{max} の遅延が認められたが、経口避妊薬の血中濃度の曝露量(AUC)には変化は見られなかった。

薬物相互作用試験結果の要約（エキセナチド 1 日 2 回投与製剤との併用投与）

経口薬	投与時間（min）	n	C_{max} 比 [90%CI]	AUC 比 [90%CI]	t_{max} 差（範囲）
ワルファリン 25mg					
(R)-ワルファリン	35	15/15	1.05[1.00, 1.09]	1.11[1.06, 1.17]	1.00
(S)-ワルファリン	35	15/15	0.97[0.93, 1.01]	1.06[1.01, 1.11]	2.00
リシノプリル 5～20mg	35	19/18	0.93[0.86, 1.02]	0.97[0.90, 1.04]	2.00(−2.0-7.0)
ジゴキシン 0.25mg	30	22/21	0.82[0.75, 0.89]	0.95[0.90, 1.00]	2.50(0.0-3.5)
ロバスタチン 40mg	30-35	21/17	0.72[0.57, 0.91]	0.60[0.50, 0.71]	4.00(0.0-6.0)
経口避妊薬（反復投与）					
エチニルエストラジオール	-60	24/21	0.85[0.78, 0.93]	0.94[0.88, 1.01]	0.00
エチニルエストラジオール	30	24/23	0.55[0.50, 0.60]	0.96[0.90, 1.04]	3.00
レボノルゲストレル	-60	24/21	1.01[0.92, 1.10]	1.00[0.92, 1.09]	−0.08
レボノルゲストレル	30	24/23	0.73[0.67, 0.79]	1.05[0.96, 1.14]	3.50

投与時間：エキセナチド 1 日 2 回投与製剤投与後の経口薬の投与時間、n：プラセボ／エキセナチド又は単剤／エキセナチド
AUC 比、C_{max} 比：エキセナチド／プラセボ又はエキセナチド／単剤、t_{max} 差：エキセナチドープラセボ又は単剤
経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 μg、レボノルゲストレル 150 μg）

(6) 母集団（ポピュレーション）解析による薬物体内動態変動要因（外国人） [39]

外国人2型糖尿病患者（LAR-104試験及びLAR-105試験）における母集団薬物動態解析［高抗体価（抗体価625以上）のサンプルを除く］の結果、 (i)クレアチニンクリアランス（CrCL）、(ii)エキセナチド抗体価及び(iii)製造スケールが定常状態の血漿中濃度に影響を及ぼすと推定された。一方、年齢、性別、人種、BMI（体格指数）及び体重のような内因性民族的要因及び併用した経口血糖降下薬の影響を受けないことが示された。

(i) CrCL：CrCLの低下に伴って、$C_{av,ss}$が上昇するものと推定されたが、$C_{av,ss}$推定値の分布には腎機能障害度別の群ごとに大きな重なりが認められた。

(ii)エキセナチド抗体価：抗体価25の被験者では抗体陰性例に比べて、$C_{av,ss}$値がやや高く、抗体価125例ではより高くなると推定された。抗体価で層別した被験者の$C_{av,ss}$の推定値の分布は重なっており、抗体価がエキセナチドの薬物動態に与える影響は小さいと考えられる。

(iii)製造スケール：製造スケール（105 g 及び1 kg）が変動要因として検出されたが、105 gスケール製造品と1 kgスケール製造品では$C_{av,ss}$の分布に重なりが見られ、製造スケール間のHbA_{1c}の変化量にも大きな差はなかった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

単回及び反復皮下投与時の薬物動態パラメータの解析はノンコンパートメント法により行った。

(2) 吸収速度定数(日本人)

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ [40]

エキセナチド1日2回投与製剤に対する本剤の相対的バイオアベイラビリティは、本剤週1回2.0 mg反復皮下投与時の定常状態のAUCの比較で約25%であった。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス(日本人)

該当資料なし

＜参考:エキセナチド 1 日 2 回投与製剤投与時の臨床試験＞ [41]

日本人 2 型糖尿病患者にエキセナチド 1 日 2 回投与製剤 10μg を反復皮下投与したときの見かけのクリアランス(CLss/F)の幾何平均値は 10.1 L/h(変動係数 31.8%)であった。

(6) 分布容積

該当資料なし

＜参考:エキセナチド 1 日 2 回投与製剤投与時の臨床試験＞ [41]

日本人 2 型糖尿病患者にエキセナチド 1 日 2 回投与製剤 10μg を反復皮下投与したときの見かけの分布容積の平均値は 19.1 L であった。

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

(1) 吸収部位

皮下組織

(2) 吸収率

「Ⅶ. 薬物動態 2. 薬物速度論的パラメータ (3)バイオアベイラビリティ」の項参照

(3) 腸肝循環

該当資料なし

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞

動物試験 [42]

ラット：妊娠ラットにエキセナチド 21 又は 210μg を単回皮下投与した結果、母動物の血漿中エキセナチド濃度が高いにも関わらず（210 μg 投与で 971,822 pg/mL）、羊水と胎児血液中にエキセナチドは検出されなかった。

マウス：マウスの妊娠 6～18 日にエキセナチド 6～760μg/kg を 1 日 2 回反復皮下投与した結果、母動物の血漿中エキセナチド濃度に対する胎児の血漿中エキセナチド濃度の平均値の割合は 0.8～2.5%であった。

ウサギ：ウサギの妊娠 6～24 日にエキセナチド 2～260μg/kg を 1 日 2 回反復皮下投与した結果、母動物の血漿中エキセナチド濃度に対する胎児の血漿中エキセナチド濃度の平均値の割合は 0～0.8%であった。

ヒト胎盤を用いた *ex vivo* 試験 [43]

ヒト胎盤灌流システムを用いて、灌流液中のエキセナチド濃度 300 pg/mL 及び 3,000 pg/mL でのエキセナチドの胎盤通過性を評価した（対照ペプチド：インスリン）。灌流液中の胎児側のエキセナチド濃度は母体側濃度の 0.8～1.7%であった（インスリンは 0.5～5.4%）。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞

授乳中のマウスに 380 μg/kg 1 日 2 回（760 μg/kg/日）のエキセナチドを皮下投与したときの乳汁中エキセナチド濃度は、血漿中濃度の約 2.5%で、乳汁中に移行することが認められた [44]。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

＜参考＞

GLP-1分解に関与する内因性ペプチド分解酵素であるジペプチジルペプチダーゼ-4を用いた*in vitro*試験において、エキセナチドはこの酵素による分解に対して抵抗性を示した。エキセナチドは腎臓で分解されると考えられ、ヒト腎臓膜分画を用いた試験においてアミノ酸配列21-22位間、22-23位間で切断された4つのフラグメント[エキセナチド(1-21)、エキセナチド(22-39)、エキセナチド(1-22)及びエキセナチド(23-39)]が検出された[45] [46]。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

＜参考＞

非臨床試験から、エキセナチドは主として腎臓で分解されることにより消失することが示された。ラットに静脈内持続投与した試験において、尿中に未変化体はほとんど存在しなかったことから、本剤は腎臓で糸球体濾過を受けた後に分解されるものと考えられる [46]。

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

腹膜透析、血液透析、直接血液灌流

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者[輸液及びインスリン製剤による速やかな高血糖の治療が必須となるので、本剤の投与は適さない。]
3. 重症感染症、手術等の緊急の場合[インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。]
4. 透析患者を含む重度腎機能障害のある患者[本剤の消化器系副作用により忍容性が認められていない。「薬物動態」の項参照]

(解 説)

1. 本剤の成分に対する過敏症の既往がある患者に本剤を再投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が十分考えられるので、このような患者には本剤の投与を避けること。
2. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者に対しては、輸液及びインスリン製剤による速やかな治療が必須となるため、このような患者には本剤の投与を避けること。
3. 重症感染症、手術等の緊急の場合には、本剤ではなく、インスリン製剤を使用すること。
4. バイエッタ皮下注(エキセナチド 1 日 2 回投与製剤)の外国臨床試験(GWAB 試験)において、腎機能障害のある患者でエキセナチドのクリアランスの低下が報告されている。特に透析患者を含む重度の腎機能障害のある患者では、悪心、嘔吐、下痢等の消化器系の副作用の発現により脱水状態に至り、腎機能障害が悪化するおそれがある。このような患者には本剤の投与を避けること。
   健康成人(C_rCL>80 mL/min)8 例、軽度腎機能障害患者(C_rCL=50～80 mL/min)8 例、中等度腎機能障害患者(C_rCL=30～50 mL/min)6 例及び血液透析を受けている末期腎不全患者(C_rCL≦30 mL/min)8 例にバイエッタ皮下注 5 又は 10 μg を単回皮下投与した試験において、バイエッタ皮下注の $t_{1/2}$ はそれぞれ 1.45、2.12、3.16 及び 5.95 時間であり、腎機能低下に伴い $t_{1/2}$ は延長した [17]。また、本試験と2型糖尿病患者(C_rCL>50 mL/min)を対象とした単回投与時のデータを併合して見かけのクリアランスを解析したところ、正常腎機能を有する患者に対し軽度、中等度腎機能障害患者及び末期腎不全患者で見かけのクリアランスはそれぞれ約 13%、36%及び 84%低下した [17]。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照。

5. 慎重投与内容とその理由

(1) 糖尿病胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者[十分な使用経験がなく、これらの症状が悪化するおそれがある。]
(2) 中等度又は軽度の腎機能障害のある患者[十分な使用経験がない。](「薬物動態」の項参照)
(3) 肝機能障害のある患者[十分な使用経験がない。]
(4) 膵炎の既往歴のある患者(「副作用」の項参照)
(5) 腹部手術の既往又は腸閉塞のある患者[腸閉塞を起こすおそれがある。](「副作用」の項参照)
(6) 高齢者(「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照)
(7) 次に掲げる患者又は状態[低血糖を起こすおそれがある。]
 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 3) 激しい筋肉運動
 4) 過度のアルコール摂取者

(解 説)

(1) 糖尿病胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者での検討は行われていないが、本剤による悪心、嘔吐、下痢等消化器系副作用の発現が報告されているので、糖尿病胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者には、これらの症状が悪化するおそれがあることを考慮して慎重に投与すること。

(2) 中等度又は軽度の腎機能障害のある患者での十分な検討は行われていない。慎重に投与すること。
「2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」の項参照。

(3) 肝機能障害のある患者での十分な検討は行われていないので、慎重に投与すること。

(4) 国内及び日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験(GWBX 試験、GWCK 試験)及び外国臨床試験(ICSD*、BCB108 試験)において、膵炎の報告がある。膵炎の既往のある患者においては、膵炎が発現するリスクが高まる可能性があるので、膵炎の既往歴のある患者には慎重に投与すること。
「8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照。
* Integrated Completed Studies Database:複数の試験を併合した解析

(5) ジペプチジルペプチダーゼ- 4(DPP-4)阻害薬、グルカゴン様ペプチド- 1(GLP-1)受容体作動薬で治療された患者で、腸閉塞が報告されている。

(6) 一般に高齢者は生理機能が低下していることが多いことから設定した。
「9. 高齢者への投与」の項参照。

(7) 1) 脳下垂体機能不全になると、血糖上昇作用や催糖尿病作用を有する下垂体分泌ホルモンの分泌不全や欠乏を引き起こして、糖新生が減少し、そこにインスリン感受性の亢進も加わり、低血糖を来すことが知られている [47]。また、副腎皮質ホルモンであるコルチゾールは、糖新生を促進してグルカゴン分泌を刺激したり、グルカゴンやエピネフリンによるグリコーゲン分解作用を促進する。つまり、副腎機能

不全になると糖新生やグリコーゲン分解の低下などが生じ、低血糖が起こりうることが考えられている[48]。

2) 飢餓状態、不規則な食事摂取状態の患者においては、低血糖を生じやすくなる [49] [50]。

3) 運動すると、通常、骨格筋のインスリン感受性が増加する [51] [52]。また、運動による骨格筋の血流増加とそれに伴うインスリン及びグルコースの組織への到達量の増大により、運動強度の増加とともにブドウ糖の利用も増加する [51]。

4) アルコールを飲酒すると肝での糖新生が抑制されて、低血糖が増悪するおそれがある [53]。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状を有する疾患（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。

(2) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで、スルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤の各薬剤の単独療法、又はスルホニルウレア剤とビグアナイド系薬剤、スルホニルウレア剤とチアゾリジン系薬剤、ビグアナイド系薬剤とチアゾリジン系薬剤との併用療法を行っても十分な効果が得られない場合に限り考慮すること。[「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照]

(3) 本剤からバイエッタ皮下注に切り替える際には、本剤とバイエッタ皮下注では併用可能な薬剤が異なることに留意すること。[「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照]

(4) 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。インスリン依存状態の患者で、インスリン製剤からバイエッタ皮下注に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。

(5) 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4 ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、適切に他の治療薬への切り替えを行うこと。

(6) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。

(7) 本剤の投与を新たに開始する際には効果発現までの期間を考慮すること。空腹時血糖が低下し安定するまでに約 3 週間かかる場合がある。

(8) 本剤中止後も効果が持続する可能性を考慮し、本剤中止後も血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。本剤は持続性製剤であるため、本剤中止後も有効血中濃度が持続する。[「薬物動態」の項参照]

(5) バイエッタ皮下注から切り替える際には一時的に血糖値が上昇することがあるので留意すること。なお、一般的に血糖値は投与 2 週間以内に改善がみられる。

(10)スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。[「相互作用」、「副作用」、「臨床成績」の項参照]

(11)急性膵炎が発現した場合は、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。[「重大な副作用」の項参照]

(12)胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。[「重大な副作用」の項参照]

(13)インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤、α-グルコシダーゼ阻害剤又はジペプチジルペプチダ

ーゼ-4 阻害剤との併用については、検討が行われていない。
(14)低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。また、患者に対し、低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。[「重大な副作用」の項参照]
(15)本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。[「その他の注意」の項参照]
(16)本剤の臨床試験において心拍数の増加がみられている。心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
(17)本剤の自己注射にあたっては、患者に投与法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。
1)投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
2)全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
3)添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

(解 説)

(1) 糖尿病用薬に一般的に記載されている注意事項である。糖尿病の診断については日本糖尿病学会の糖尿病の分類と診断基準を参照すること。

(2) 食事療法、運動療法は糖尿病治療の基本である。

(3) 本剤は、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤(各薬剤単独療法又は併用療法を含む)による治療で十分な効果が得られない場合に適用可能である。一方、バイエッタ皮下注(エキセナチド1日2回投与製剤)は、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤単剤療法、あるいはスルホニルウレア剤を含むビグアナイド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用療法で効果不十分な場合に適用可能である。本剤は、スルホニルウレ.ア剤を使用していない場合であっても、ビグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤の単独療法あるいは併用療法で効果が不十分な場合であれば適用が可能であるが、バイエッタ皮下注はスルホニルウレア剤単剤療法、あるいはスルホニルウレア剤とビグアナイド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用療法で効果が不十分な場合にのみ適用が可能となる。以下に要約したように本剤とバイエッタ皮下注では併用可能な薬剤が異なるため、本剤からバイエッタ皮下注に切り替える際には注意が必要である。

併用可能な薬剤の比較

ビデュリオン皮下注用 (エキセナチド 週1回投与製剤)	バイエッタ皮下注 (エキセナチド 1日2回投与製剤)
食事療法・運動療法に加えて以下の治療で十分な効果が得られない場合: ・スルホニルウレア剤(SU 剤)単剤 ・ビグアナイド系薬剤(BG 剤)単剤 ・チアゾリジン系薬剤(TZD 剤)単剤 ・SU 剤と BG 剤併用 ・SU 剤と TZD 剤併用 ・BG 剤と TZD 剤併用	食事療法・運動療法に加えて以下の治療で十分な効果が得られない場合: ・SU 剤単剤 ・SU 剤と BG 剤併用 ・SU 剤と TZD 剤併用

(4) 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。インスリン依存状態の患者(1 型糖尿病患者、インスリン治療

が不可欠な 2 型糖尿病患者等）へは、インスリン製剤から本剤への切り替えを行わないこと。患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。

インスリン依存状態の特徴とは、インスリンが絶対的に欠乏し、生命維持の為にインスリン治療が不可欠な状態のことをいう。インスリン分泌能の目安である、空腹時血中 C ペプチド値が 0.5ng/mL 以下、24 時間尿中 C ペプチド排泄量が 20μg/日以下であれば、インスリン依存状態と考えられている [54]。
ただし、C ペプチドは腎機能の低下により、みかけ上高値に出ることもあり鑑別が難しい場合がある。患者の合併症や糖尿病治療歴を確認し総合的に判断すること。

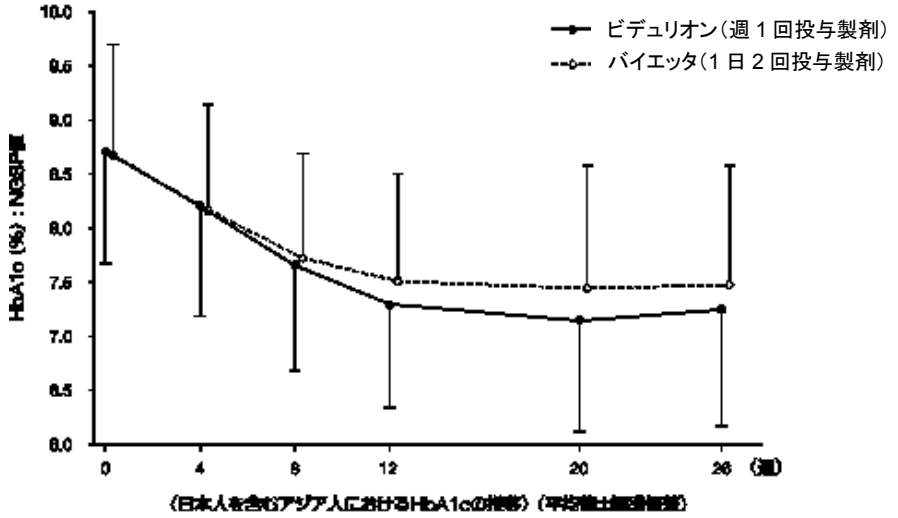
インスリン治療からバイエッタ皮下注（エキセナチド 1 日 2 回投与製剤）に切り替えることにより、急激な高血糖を発現した症例が報告されている。また、糖尿病性ケトアシドーシス発現症例についても報告されている。

バイエッタ皮下注の糖尿病性ケトアシドーシスに関する症例報告（国内症例）

性 年齢	使用理由 （合併症）	経過等	
女性 60 歳代	2 型糖尿病 （脂質異常症） （花粉症） （糖尿病単純網膜症 AⅡ）	・投与開始 19ヵ月前 ・投与開始 2 週間前 ・投与前日 ・投与開始 （切り替え） ・2 日目 ・3 日目 ・4 日目 ・5 日目	インスリン療法開始。 インスリンアスパルトをインスリングルリジン投与に変更。 血糖値 368mg/dL（朝食前）、387mg/dL（朝食後）。 血糖コントロール不良。インスリングルリジン投与を一時的に中断し、バイエッタ皮下注投与へ切り替えた。血糖値 311 mg/dL（昼食後）。 血糖値 272 mg/dL（朝食前）、504 mg/dL（昼食前）。 糖尿病専門病院へ入院、糖尿病性ケトアシドーシスと診断された。血糖値 520 mg/dL。バイエッタ皮下注投与を中止し、強化インスリン療法へ切り替えた。併用薬投与も中止した。 血清 C ペプチド値 0.2ng/mL 以下。 糖尿病性ケトアシドーシスは回復した。血糖値 126 mg/dL。 同日、1 型糖尿病と診断された。
併用薬：メトホルミン塩酸塩、エパルレスタット、メキシレチン塩酸塩			

(5) 本剤投与時には、HbA_{1c}値を含む血糖、尿糖検査を定期的に実施して、本剤の薬効発現の有無を確認すること。3～4ヵ月間投与しても効果不十分な場合は、他の治療薬への切り替えを検討すること。

日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK試験）で、経口血糖降下薬単剤（スルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤）又はこれらの経口血糖降下薬を2種類併用で服用し効果不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤2.0 mgを週1回又はバイエッタ皮下注（エキセナチド1日2回投与製剤）10 μgを1日2回それぞれ皮下投与した（本剤投与群：340例、バイエッタ皮下注投与群：338例）。
その結果、HbA_{1c}値は両群において投与開始4週時から有意に低下して、12週時頃からほぼ一定となり、長時間安定した血糖コントロールが得られた。



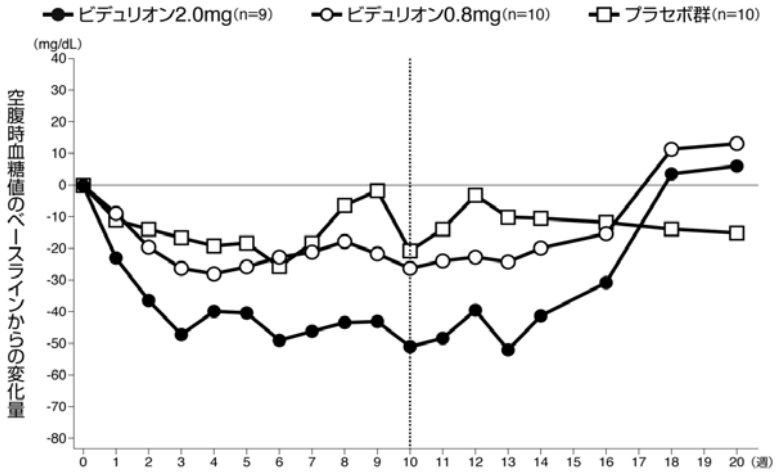
（日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK試験））

(6) 経口糖尿病用薬と同様の注意事項である。患者の状態により、本剤での治療が不要な状態まで改善したり、逆に血糖コントロールが乱れる場合が予想される。したがって、患者の病態をよく観察し、本剤の投与継続の可否も含めて、治療方針を検討する必要がある。

(7) 本剤はエキセナチドを生分解性のポリ乳酸・グリコール酸共重合体（PLG）のマイクロスフェア内に包埋したエキセナチドの徐放性製剤である。

徐放性製剤である本剤の薬物動態プロファイルについては、日本人 2 型糖尿病患者に本剤 2.0 mg を週 1 回 10 週間反復皮下投与したとき、血漿中エキセナチド濃度は初回投与から 8 週まで徐々に増加し、投与 8 週後で定常状態に到達した。

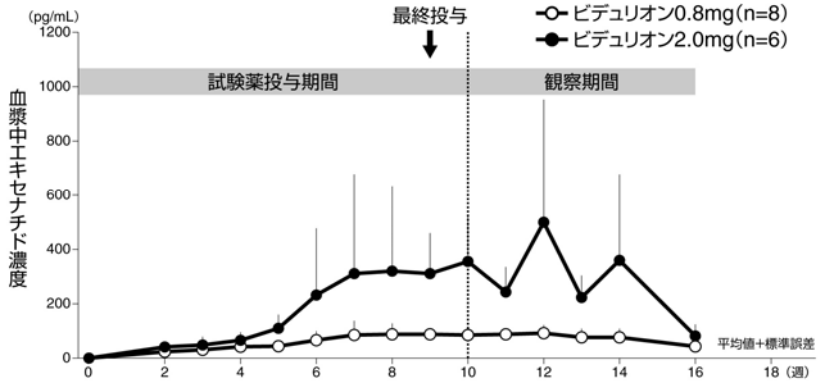
徐放性製剤である本剤の薬効発現の経日・経週的プロファイルについては、日本人 2 型糖尿病患者に本剤 0.8 mg 又は 2.0 mg を週 1 回 10 週間反復皮下投与したところ、臨床的に意義のある空腹時血糖値の低下が投与開始 1 週間後から認められ、その低下は約 3 週間後にほぼ一定となった。



本剤 0.8 mg 又は 2.0 mg を週 1 回 10 週間反復皮下投与した時の空腹時血糖値の変化量（平均値）
（国内臨床薬理試験（GWBW 試験））

注）日本における承認用法・用量：通常、成人には、エキセナチドとして、2 mg を週に 1 回、皮下注射する。

(8) 日本人 2 型糖尿病患者に本剤 0.8 mg 又は 2.0 mg を週 1 回 10 週間反復皮下投与したところ、本剤中止後も一定期間は血漿中エキセナチド濃度が有効血中濃度を維持した。したがって、薬効や副作用についても持続する可能性がある。このため、本剤中止後も血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意する。

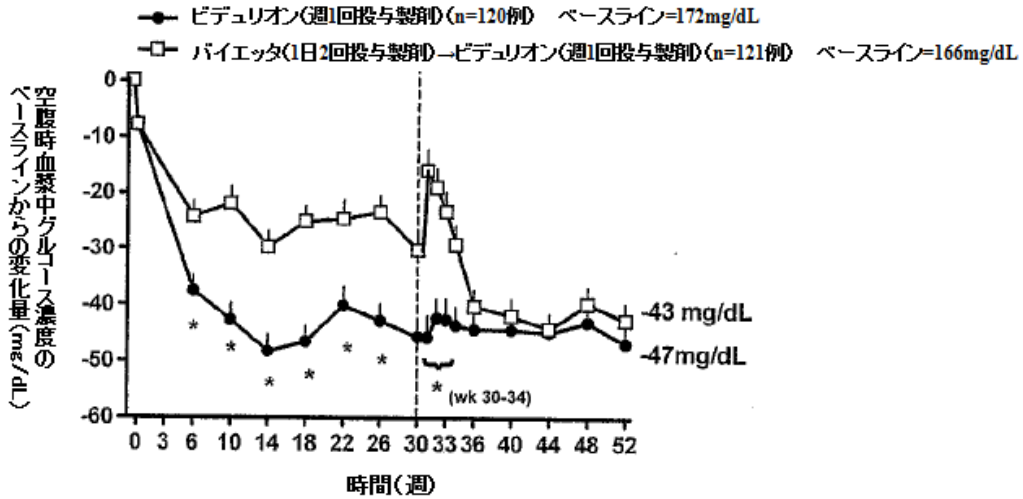


本剤 0.8 mg 又は 2.0 mg を週 1 回 10 週間反復皮下投与した時の空腹時血糖値の変化量(平均値)
(国内臨床薬理試験(GWBW 試験))

注)日本における承認用法・用量:通常、成人には、エキセナチドとして、2 mg を週に 1 回、皮下注射する。

(9) バイエッタ皮下注(エキセナチド 1 日 2 回投与製剤)から本剤に切り替える場合、一時的に血糖値が上昇することがあるので、十分に注意する必要がある。なお、一時的に上昇した血糖値は投与 2 週間以内に改善がみられる。

外国人 2 型糖尿病患者を対象に本剤を週 1 回 30 週間又はバイエッタ皮下注を 1 日 2 回 30 週間皮下投与したときの有効性及び安全性の評価と、投与 30 週以降も本剤投与継続、又は 30 週時点でバイエッタ皮下注から本剤に切り替え 52 週時まで投与を行ったときの有効性及び安全性の評価試験を実施した。バイエッタ皮下注から本剤に切り替えた患者において、本剤への切り替え後空腹時血漿中グルコース濃度の一時的な上昇が認められたが、上昇した空腹時血漿中グルコース濃度はベースライン値を上回るものではなく、切り替え後 2 週間以内に急速に低下した。



各投与群の空腹時血漿中グルコース濃度の推移(平均値±標準誤差)(外国臨床試験(LAR-105 試験))

(10) 本剤とスルホニルウレア剤(SU 剤)との併用により、低血糖のリスクが増加するおそれがあるので、十分に注意することが必要である。SU 剤による低血糖のリスクを軽減するため、SU 剤と併用する場合には、SU 剤の減量を検討すること。

これまでに他のインクレチン治療薬剤[ジペプチジルペプチダーゼ-4(以下、DPP-4)阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1(以下、GLP-1)受容体作動薬]で、SU 剤との併用による重篤な低血糖症が報告されており、その対策としてインクレチン使用の際の Recommendation が参考文献内で紹介されている [55]。

「7.相互作用 併用注意(併用に注意すること)、糖尿病用薬 及び 8.副作用 (2) 重大な副作用と初期症状 1)低血糖」の項も参照すること。

(11) 急性膵炎が発現した場合には、投与を中止し、本剤を再投与しないこと。

患者には、急性膵炎に特徴的な症状(上腹部の急性腹痛発作や圧痛、嘔吐を伴うような持続的な激しい腹痛等)を説明し、症状が見られた場合は使用を中止し、医師の診断を受けるよう指導すること。

バイエッタ皮下注(エキセナチド 1 日 2 回投与製剤)では、非常にまれだが、海外で壊死性又は出血性膵炎あるいは死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されている。

急性膵炎の発現症例、診断基準・重症度判定基準、急性膵炎治療などについては、「8.副作用 (2) 重大な副作用と初期症状 3)急性膵炎」の項を参照すること。

(12) 本剤投与で多くみられる副作用として、悪心、嘔吐等がある。このような胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性もありうることから、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。

「8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状 3)急性膵炎」の項も参照すること。

(13) インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤、α-グルコシダーゼ阻害剤又はジペプチジルペプチダーゼ- 4(DPP-4 阻害剤)と本剤の併用については、検討が行われていない。

(14) 低血糖により集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣、昏睡等を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、患者に対して、低血糖症状及びその対処方法について十分に説明し、低血糖症状が認められた場合、糖質を含む食品や砂糖を摂取するなどの適切な処置を行うこと。

「8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状 1)低血糖」の項も参照すること。

(15) 甲状腺に関連する症候が見られた場合には、専門医の診断を受けるよう指導すること。

「15. その他の注意 (2)」の項も参照すること。

(16) 心拍数の増加が認められている。

本剤の臨床試験におけるベースラインから投与 26 週時までの心拍数の増加量(平均値±標準偏差)は国内第Ⅲ相臨床試験(GWBX 試験)では 4.46 ± 9.76 bpm、日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床

試験（GWCK 試験）では 3.35 ± 10.02 bpm であった。臨床的に問題となる心拍数の変動とは考えられないが、心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常があった場合には適切に処置すること。

(17) 本剤は患者による自己注射が可能である。そのためには、患者が自己注射方法を十分に理解し、実施することが必要である。また、シリンジや注射針の安全な廃棄方法の指導も必要である。
自己注射に関する留意点を以下に示す。
1)投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
2)全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
3)添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意(併用に注意すること)とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤 インスリン製剤	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照]	血糖降下作用が増強される。

(解 説)

これら糖尿病用薬との併用により、本剤の血糖降下作用が増強される可能性があるので、十分に注意すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用が増強される薬剤 β-遮断剤 サリチル酸誘導体 モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤 等	血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニター、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。

(解 説)

これら血糖降下作用を増強する薬剤との併用により、本剤の血糖降下作用が増強される可能性があるので、十分に注意すること。

β-遮断剤

低血糖時にはアドレナリンのβ$_2$受容体刺激により肝の糖新生が起こり低血糖が回復するが、非選択性のβ遮断剤はこの回復を阻害するといわれている [56]。さらにβ遮断剤には低血糖に対する交感神経の症状(振戦、動悸等)を不顕在化し、低血糖を遷延させる可能性がある [57]。

サリチル酸誘導体

サリチル酸誘導体はβ細胞の糖に対する感受性の亢進やインスリン分泌の亢進により血糖降下作用を示す [58]。

モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤

MAO阻害剤はインスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する [59]。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用が減弱される薬剤 アドレナリン 副腎皮質ステロイド 甲状腺ホルモン　等	血糖降下作用を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。 食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。 併用時は血糖値コントロールに注意し、血糖値モニター、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。

（解　説）

これら血糖降下作用を減弱する薬剤との併用により、本剤の血糖降下作用が減弱される可能性があるので、十分に注意すること。

アドレナリン

アドレナリンは肝での糖新生を促進し、末梢での糖利用を抑制する [60]。また、インスリン分泌抑制により血糖値を上昇させることも示唆されている [61] [62]。

副腎皮質ステロイド

副腎皮質ステロイドは末梢組織でインスリンの作用に拮抗し、また肝での糖新生を促進することにより血糖値を上昇させる [60]。

甲状腺ホルモン

甲状腺ホルモンは肝での糖新生を亢進させる可能性がある [63]。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	バイエッタ皮下注においてワルファリンの t_{max} が約 2 時間遅延したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照) ときに出血をともなう INR 増加が報告されている。	エキセナチドの胃内容物排出遅延作用による。

(解 説)

バイエッタ皮下注(エキセナチド 1 日 2 回投与製剤)とワルファリンとの相互作用試験(GWAC 試験)において、バイエッタ皮下注の胃内容物排出遅延作用により、ワルファリンの t_{max} が約 2 時間遅延した。相互作用試験ではプロトロンビン時間国際標準比(INR)に影響はなかった [35]が、海外市販後の自発報告において、ワルファリンとの併用により INR の増加が報告され、出血を伴った事例も認められた(表)。

外国人 2 型糖尿病患者を対象とした本剤とバイエッタ皮下注の胃内容物排出速度に対する作用の比較の結果、本剤の胃内容物排出速度に対する作用は、バイエッタ皮下注に比べて小さいものの、認められた。本剤とワルファリンを併用する場合には注意が必要である。

バイエッタ皮下注とワルファリンカリウムとの相互作用に関する症例報告(外国症例)

性 年齢	使用理由 (合併症)	投与量	経過等	
女性 60 歳代	インスリン非依存性糖尿病 (肺塞栓症) (血圧異常)	5μg×2/日 ↓ 約 1 ヵ月後 10μg×2/日 に増量	投与開始 ・22 日目 ・30 日目 ・32 日目 ・44 日目 ・45 日目 ・47 日目 ・48 日目 ・49 日目 ・日数不明	バイエッタ皮下注を 5 μg×2/日にて投与開始。 併用薬の中にワルファリンカリウム有(詳細投与情報不明)。 グリベンクラミド/メトホルミン塩酸塩合剤投与が中止された。 (約 1 ヵ月後)10 μg×2/日にて増量投与。 黒色タール便を発現。 患者来院。低血圧、蒼白、頻脈(約 130～140/分)を発現し、貧血と診断。入院し、輸血 2 単位、パントプラゾールを投与。心房細動を発症。診断テストの結果、INR:6.7、Hb:7.1 g/dL を認めた。低血圧に対しては、輸液、ワルファリンカリウムに対するレスキューとしてビタミン K(経口剤)を投与。1.5 単位の輸血後、患者の脈が正常洞調律に戻った。 INR が 3.1 に低下及びヘモグロビン値が 9.3 g/dL に上昇。血便が持続していたため、輸血 2 単位を投与。心房細動を発症。心拍数 137/分、血圧 199/66 mmHg。ジルチアゼム塩酸塩が非経口的に投与された。 食道・胃・十二指腸鏡検査、結腸検査で異常所見なし。ジルチアゼム塩酸塩が徐々に減量された後中止された。ジルチアゼム塩酸塩は経口薬にて投与継続された。血糖上昇が見られたため、グリベンクラミド/メトホルミン塩酸塩合剤が再開された。 カリウム値:3.3 直腸検査の前処置によるものと判断された。輸血 4 単位施行後、Hb 及び HCT 値安定。心房細動を発現していた経過を考慮し、エノキサパリンナトリウム及びワルファリンカリウムの投与が再開された。 気分不快なし。バイタルサインは安定していたが、心電図では心室性期外収縮及び心房性期外収縮が認められた。INR が 1.1 に低下。Hb:12.9 g/dL、カリウム値:3.4。INR が安定するまでエノキサパリンナトリウムの投与を継続するという治療方針に準じ、エノキサパリンナトリウム及びワルファリンカリウムの投与が行われた。 バイエッタ皮下注の投与が中止された。 患者の状態が安定し、退院。退院時処方薬として、入院時に服用中であったジルチアゼム塩酸塩、カリウムが追加された。
併用薬:ワルファリンカリウム、トコフェロールニコチン酸エステル、ピオグリタゾン塩酸塩、グリベンクラミド/メトホルミン塩酸塩合剤、ビタミン剤、クロニジン塩酸塩、カルシウム剤、アムロジピンベシル酸塩				

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HMG-CoA 還元酵素阻害剤	バイエッタ皮下注においてロバスタチン（国内未承認）の AUC が 40%、C_{max} が 28%低下し、t_{max} が 4 時間遅延したとの報告がある。[「薬物動態」の項参照]	エキセナチドの胃内容物排出遅延作用による。

（解 説）

バイエッタ皮下注（エキセナチド 1 日 2 回投与製剤）とロバスタチンとの相互作用試験（GWAG 試験）において、バイエッタ皮下注の胃内容物排出遅延作用により、ロバスタチンの AUC が 40%、C_{max} が 28%低下し、t_{max} が 4 時間遅延した [34]。このことから、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の効果が減弱する可能性が考えられる。外国人 2 型糖尿病患者を対象とした本剤とバイエッタ皮下注の胃内容物排出速度に対する作用の比較の結果、本剤の胃内容物排出速度に対する作用は、バイエッタ皮下注に比べて小さかったものの、本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用する場合には注意が必要である。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

日本人及びアジア人を対象とした第Ⅲ相臨床試験[スルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤(各薬剤単独療法又は併用療法を含む)]において、安全性評価対象 818 例(うち日本人患者 556 例)中 426 例(52.1%)に副作用が認められ、主なものは、注射部位硬結 161 例(19.7%)、悪心 104 例(12.7%)、嘔吐 62 例(7.6%)、注射部位そう痒感 55 例(6.7%)、便秘 49 例(6.0%)、下痢 43 例(5.3%)等であった。(承認時)

(解 説)

承認時までの日本人及びアジア人を対象とした第Ⅲ相臨床試験[国内及び日本を含むアジアで実施した第Ⅲ相臨床試験(GWBX 試験、GWCK 試験)][スルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤(各薬剤単独療法又は併用療法を含む)]において、本剤 2 mg を週 1 回投与した安全性評価対象 818 例(うち日本人患者 556 例)中 426 例(52.1%)に認められた副作用(臨床検査異常を含む)を「8. 副作用(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示す。主な副作用は、注射部位硬結及び硬結 161 例(19.7%)、悪心 104 例(12.7%)、嘔吐 62 例(7.6%)、注射部位そう痒感 55 例(6.7%)、便秘 49 例(6.0%)、下痢 43 例(5.3%)等であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

1) **低血糖**:低血糖症状(脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等)を起こすことがある。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している経口糖尿病用薬を一時的に中止するか、あるいは減量するなど慎重に投与すること。特にスルホニルウレア剤との併用により、多く発現することが報告されている。
また、ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常ショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

2) **腎不全**:腎不全が報告されているので、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること。特に、腎障害が知られている薬剤を使用している患者又は脱水状態に至る悪心・嘔吐・下痢等の症状のある患者において、急性腎不全、慢性腎不全の悪化、クレアチニン上昇、腎機能障害があらわれ透析を必要とする例が報告されている。このような場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3) **急性膵炎(0.2%)**:急性膵炎があらわれることがあるので、急性膵炎に特徴的な症状(嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等)に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合には、本剤を再投与しないこと。非常にまれであるが、壊死性又は出血性膵炎あるいは死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されている。

4) **アナフィラキシー反応、血管浮腫**:アナフィラキシー反応、血管浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) **腸閉塞**:腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解 説）

1) 本剤の投与により、低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等）を起こすことがある。低血糖症状が起こった場合には、本剤あるいは併用している経口糖尿病用薬を一時的に中止するか、あるいは減量するなど慎重に投与し、糖質を含む食品を摂取するなどの適切な処置を行うこと。

国内で実施した第Ⅲ相臨床試験（GWBX 試験）では、本剤投与群 215 例中、21 例（9.8%）に低血糖症が認められた。日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK 試験）では、本剤投与群 340 例中、63 例（18.5%）に低血糖症が認められ、スルホニルウレア剤（SU 剤）を併用することにより低血糖症状が多く発現することが報告されている（表）。

いずれの第Ⅲ相臨床試験においても本剤投与群で第三者の手助けを必要とした低血糖症はみとめられなかった。

本剤投与群における低血糖症の発現割合（SU 剤有無別）（投与 26 週時まで）

（日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK 試験））

SU剤併用	あり	なし	合計
n	264例	76例	340例
低血糖症	59例（22.3%）	4例（5.3%）	63例（18.5%）

なお、ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害薬で、市販後に SU 剤との併用で重篤な低血糖症を発現し、意識消失を来した症例が報告されている [64]。

低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している経口糖尿病用薬を一時的に中止、あるいは減量するなど慎重に投与し、又は糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置が必要となる。

2) 代表的な副作用として腎障害が知られている薬剤を使用している患者又は脱水状態に至る悪心・嘔吐・下痢等の症状のある患者において、バイエッタ皮下注(エキセナチド 1 日 2 回投与製剤)投与時に、急性腎不全、慢性腎不全の悪化、クレアチニン上昇、腎機能障害があらわれ透析を必要とする例が海外で報告 [65]されている(表)。

悪心・嘔吐・下痢などの消化器系の副作用及び腎機能変化の徴候・症状について経過観察を行い、このような場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

バイエッタ皮下注の腎不全に関する症例報告(外国症例)

性 年齢	使用理由 (合併症)	投与量	経過等	
男 20 歳代 BMI:40	2 型糖尿病 (高トリグリセリド血症)	5μg×2/日 ↓ 約 1 ヵ月後 10μg×2/ 日に増量	投与開始 ・1 ヵ月 ・3 ヵ月 ・5 ヵ月	バイエッタ皮下注 5 μg×2/日にて投与開始(HbA1c:9%)。 バイエッタ皮下注 10 μg×2/日に増量。 良好な経過を辿った(HbA1c:7.2%、クレアチニン:0.80 mg/dL)。 持続的な悪心、嘔吐(4 日間)、脱水症状を経験した。 クレアチニン:13.5 mg/dL、尿素:38.9 mmol/L、K:5.2 mmol/L、pH7.3、尿中クレアチニン:150 mg/dL、尿沈渣(赤血球):5-12 個/視野、尿酸結晶の大量発現、Na:140 mmol/L、尿中 Na:84 mmol/L、重炭酸:21 mmol/L のように腎機能に関連する検査値に異常が認められた。また、ナトリウム排泄分画(EFNA+):4.2%、虚血性急性尿管壊死(ATN)の徴候が認められた。 バイエッタ皮下注とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の中止により、迅速に軽快した(24 時間以内)。クレアチニン:10.9 mg/dL、尿素:44.6 mmol/L、K:5.5 mmol/L、尿中クレアチニン:0.4 mg/dL、HbA1c:5.5% その後、クレアチニンは以下のように回復した。 発現から 2 日後、クレアチニン 5.0 mg/dL 同 3 日後、クレアチニン 2.6 mg/dL 同 7 日後、クレアチニン 1.5 mg/dL
併用薬:レパグリニド、メトホルミン塩酸塩、アトルバスタチン、微粉化フェノフィブラート、 カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド、アセチルサリチル酸				

3) 日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験(GWCK 試験)において、本剤投与群の 1 例(外国症例)で急性膵炎が認められた(表)。国内第Ⅲ相臨床試験(GWBX 試験)では、インスリングラルギンを 26 週間反復投与後に本剤に切り替え、本剤 2.0mg を週 1 回 26 週間反復投与した群において膵炎が 1 例認められた。また、外国臨床試験(ICSD、BSB108 試験)においても本剤投与群で急性膵炎及び膵炎各 1 例が認められた。バイエッタ皮下注(エキセナチド 1 日 2 回投与製剤)では、非常にまれながら、海外で壊死性又は出血性膵炎あるいは死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されているので、患者に対し、急性膵炎に特徴的な症状(上腹部の急性腹痛発作や圧痛、嘔吐を伴うような持続的な激しい腹痛等)を説明し、症状が見られた場合は、使用を中止し、医師の診断を受けるよう指導すること。
急性膵炎が発現した場合は、投与を中止し、本剤を再投与しないこと。

本剤の急性膵炎に関する症例報告(外国症例)
(日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験(GWCK 試験))

性 年齢	使用理由 (合併症)	投与量	経過等	
女性 40 歳代 BMI: 27.6	2 型糖尿病 (てんかん) (高血圧症) (脂質異常症)	2.0 mg/週	投与開始 ・84 日目 ・145 日目 ・148 日目 ・155 日目 ・225 日目	ビデュリオン皮下注用を 2.0 mg/週にて投与開始。 リパーゼ高値を示すが、再検査の結果、異常なし。 リパーゼ:188 U/L を認めた。 CT スキャンを実施し、急性膵炎と診断され、本剤の投与を中止。インスリン投与(二相性イソフェンインスリンを 1 日 10-0-6 単位)を開始。 治験を中止したが、急性膵炎は回復せず。 204 日目に「空腹時血糖値:185 mg/dL、食後血糖値:289 mg/dL」を認めたが、225 日目に「空腹時血糖値:130 mg/dL、食後血糖値:148 mg/dL」まで改善。また、アミラーゼ 85 IU/L、リパーゼ 55 U/L と正常値を示し、かつ、無症候性であることから、治験責任医師により、急性膵炎は回復したと判断された。 インスリン投与は継続中。
併用薬:メトホルミン塩酸塩、メトホルミン塩酸塩/グリベンクラミド、ロスバスタチンカルシウム、 フェノバルビタール、メトプロロール酒石酸塩/ヒドロクロロチアジド、ラミプリル/テルミサルタン				

＜参考＞

以下に日本における急性膵炎の診断基準・重症度判定基準、並びに急性膵炎治療について示す。

急性膵炎の診断基準(厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班 2008 年)

1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある
2. 血中または尿中に膵酵素の上昇がある
3. 超音波、CTまたはMRIで膵に急性膵炎に伴う異常所見がある

上記3項目中2項目以上を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎と診断する。
ただし、慢性膵炎の急性増悪は急性膵炎に含める。

注:膵酵素は膵特異性の高いもの(膵アミラーゼ、リパーゼなど)を測定することが望ましい。

急性膵炎重症度判定基準（厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班 2008 年）

予後因子
1. BE≦-3 mEqまたはショック
2. PaO2≦60 mmHg（room air）または呼吸不全
3. BUN≧40 mg/dL（またはCr≧2.0 mg/dL）
   または乏尿
4. LDH≧基準値上限の2倍
5. 血小板≦10万/mm³
6. 総Ca値≦7.5 mg/dL
7. CRP≧15 mg/dL
8. SIRS診断基準における陽性項目数≧3
9. 年齢≧70歳

臨床徴候は以下の基準とする
ショック　：収縮期血圧が80 mmHg以下
呼吸不全　：人工呼吸を必要とするもの
乏尿：輸液後も一日尿量が400 mL以下であるもの

SIRS診断基準項目：
（1）体温＞38℃あるいは＜36℃
（2）脈拍＞90回/分
（3）呼吸数＞20回/分あるいはPaCO2＜32 torr
（4）白血球数＞12,000/mm³か＜4,000 mm³ または
　　10%幼若球出現

造影CTによるCT Grade分類
1.炎症の膵外進展度

前腎傍腔	0点
結腸間膜根部	1点
腎下極以遠	2点

2.膵の造影不良域
膵を便宜的に3つの区域（膵頭部、膵体部、膵尾部）に分け、判定する。

各区域に限局している場合、または膵の周辺のみの場合	0点
2つの区域にかかる場合	1点
2つの区域全体をしめる、またはそれ以上の場合	2点

1、2のスコア合計　1点以上：Grade 1
　　2点　：Grade 2
　　3点以上：Grade 3

判定：原則として発症後48時間以内に判定する。
　　予後因子は各1点とする。スコア2点以下は軽症、3点以上を重症とする。
　　また、造影CT Grade2以上を、予後因子スコアにかかわらず重症とする。

急性膵炎治療（急性膵炎ガイドライン 2010 改訂出版委員会 2009）

全身管理と膵の安静	絶食、輸液（中心静脈栄養を含む）または経鼻胃管、ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬、酢酸オクテレオチド、抗コリン薬等
疼痛対策	鎮痛剤
感染対策	抗生物質、選択的消化管除菌
蛋白分解酵素の抑制	蛋白分解酵素阻害薬
胆石性急性膵炎緊急治療	胆管炎、胆道通過障害がある場合、緊急 ERCP/ES による総胆管結石の除去や、総胆管ドレナージ
胆石性急性膵炎待機的治療	胆石性膵炎例沈静化後の同一入院期間内あるいは退院後症状軽快後速やかに胆嚢摘出術、腹腔鏡下胆嚢摘出術
壊死性膵炎	Fine needle aspiration による感染性壊死性膵炎の確定診断の後、膵壊死部摘除術
膵膿瘍	経皮的ドレナージ、外科的ドレナージ
膵仮性膿胞	経皮的ドレナージ、内視鏡的ドレナージ、外科的ドレナージ

4) アナフィラキシー反応、血管浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

国内第Ⅲ相臨床試験（GWBX試験）及び日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK試験）の成績、CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）及び他の糖尿病薬の添付文書の記載を参考に設定した。

呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等を伴うアナフィラキシー反応や血管浮腫があらわれた場合は、本剤を中止し適切な処置を行うこと。
なお、承認時までの国内臨床試験において認められた副作用のうち、アナフィラキシー反応及び血管浮腫の報告はなかった。

5) ジペプチジルペプチダーゼ- 4(DPP-4)阻害薬、グルカゴン様ペプチド- 1(GLP-1)受容体作動薬で治療された患者で、腸閉塞が報告されている。

(3) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

副作用分類	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系		浮動性めまい	頭痛、味覚異常、傾眠	
消化器	悪心、下痢、嘔吐、便秘、食欲減退	消化不良、腹部不快感、腹部膨満	鼓腸、腹痛、逆流性食道炎、上腹部痛、胃炎	おくび
肝臓			肝機能異常	
腎臓				血中クレアチニン増加
代謝異常			体重減少	脱水
皮膚			発疹、そう痒症、紅斑、脱毛症、蕁麻疹	全身性そう痒症、斑状皮疹、丘疹
注射部位	注射部位硬結、注射部位そう痒感	注射部位結節注、注射部位紅斑	注射部位疼痛	注射部位発疹、その他の注射部位反応
その他			疲労	

*:エキセナチドにおける外国での市販後報告による

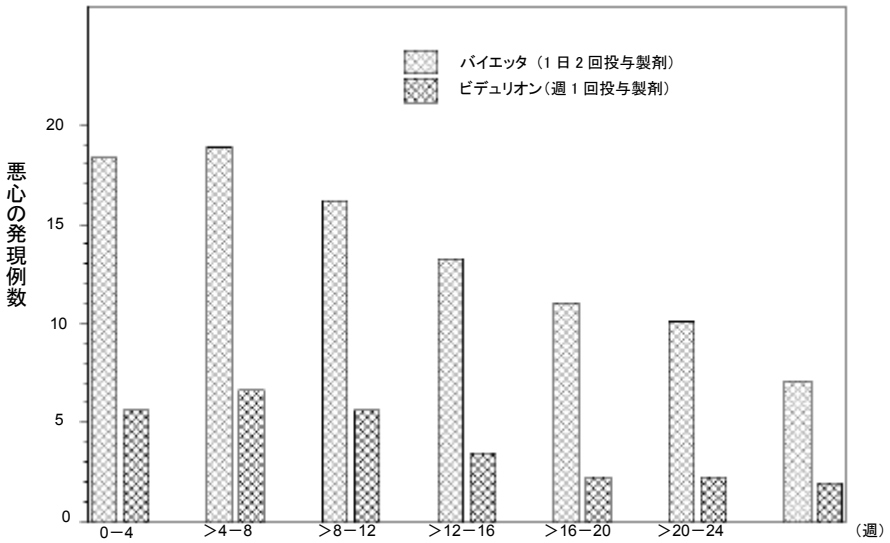
注:注射部位結節の発現は重合体マイクロスフェア(*d,l*-ラクチド・グリコリド共重合体)製剤による特徴として知られている。外国での臨床試験における報告では、ほとんどの結節は無症候性であり、投与の中止に至らず、4～8 週間で改善した。

国内第Ⅲ相臨床試験(GWBX 試験)及び日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験(GWCK 試験)の成績及び CCDS (Company Core Data Sheet:企業中核データシート)の欄を参考に設定した。なお、外国におけるエキセナチドの市販後報告による事象については、頻度不明に記載した。
また、CCDS に記載されている注射部位結節に関連する注意事項を記載した。

以下に、本剤でよくみられる副作用の悪心、嘔吐及び注射部位反応について解説する。

悪心

国内第Ⅲ相臨床試験(GWBX 試験)の本剤投与群の因果関係が否定できない悪心の発現割合は、11.2%(24 例)であった。また、日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験(GWCK 試験)の因果関係が否定できない悪心の発現割合は本剤投与群では 9.1%(31 例)、バイエッタ皮下注(エキセナチド 1 日 2 回投与製剤)投与群では 23.7%(80 例)と本剤投与群の方が低くなった。両試験で認められた悪心の重症度は、大部分が軽度又は中等度であった。
日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験(GWCK 試験)における悪心の発現例数は、いずれの投与時期においても本剤投与群がバイエッタ皮下注投与群と比べて少なくなった(図)。また、本剤投与群の投与時期ごとの発現例数には大きな差はなかった。



投与時期ごとの悪心の発現例数（日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK 試験））

（Intent To Treat 集団）

嘔吐

国内第Ⅲ相臨床試験（GWBX 試験）の因果関係が否定できない嘔吐の発現割合は、本剤投与群で 6.5%（14 例）であり、投与時期ごとの嘔吐の発現割合は、投与 12 週時から 20 週時にかけて高くなった（図 1）。また、日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK 試験）の因果関係が否定できない嘔吐の発現割合は、本剤投与群では 7.1%（24 例）、バイエッタ皮下注（エキセナチド 1 日 2 回投与製剤）投与群では 9.8%（33 例）と本剤投与群の方が低くなった。両試験で認められた嘔吐の重症度は、大部分が軽度又は中等度であった。日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験の本剤投与群での嘔吐の発現例数は、いずれの投与時期においても本剤投与群がバイエッタ皮下注投与群と比べて少なくなった（図 2）。

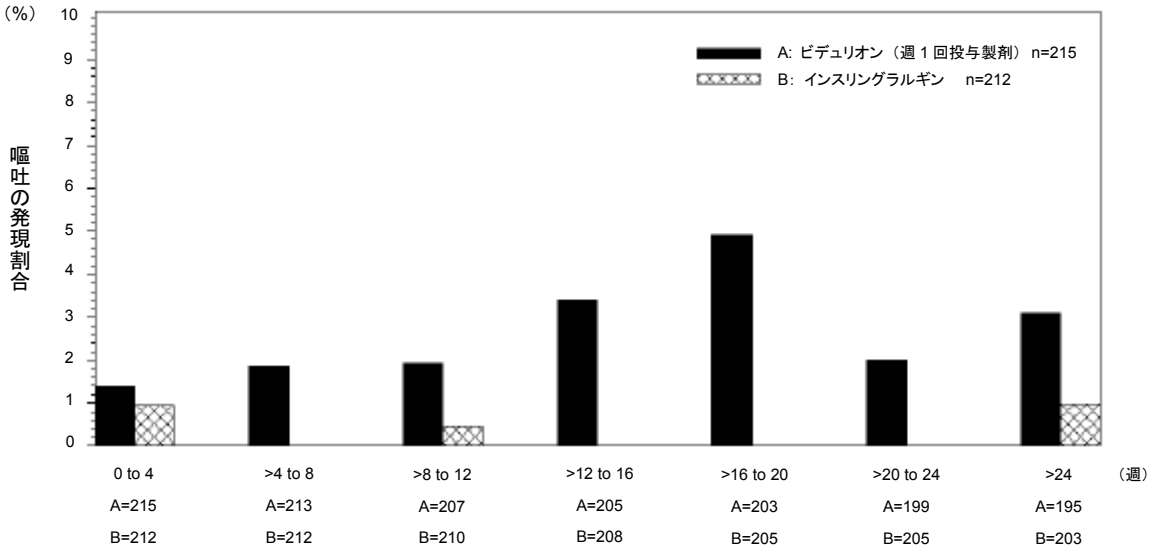


図 1:投与時期ごとの嘔吐の発現割合（国内第Ⅲ相臨床試験（GWBX 試験））

（Full Analysis Set）

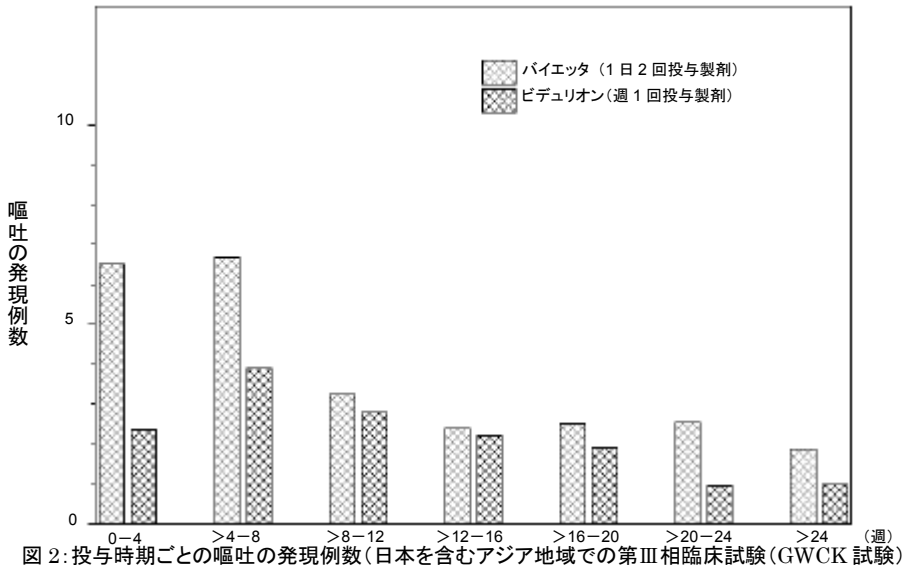


図 2：投与時期ごとの嘔吐の発現例数（日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK 試験））

（Intent To Treat 集団）

注射部位反応

注射部位に形成される小さな無症候性の皮下結節は、ポリ乳酸・グリコール酸共重合体（PLG）を基剤とする持続性製剤では多く認められるものである [66]。本剤は、生分解性のPLGでエキセナチドをマイクロスフェア化しているため、本剤も同様に注射部位反応のリスクを有する。

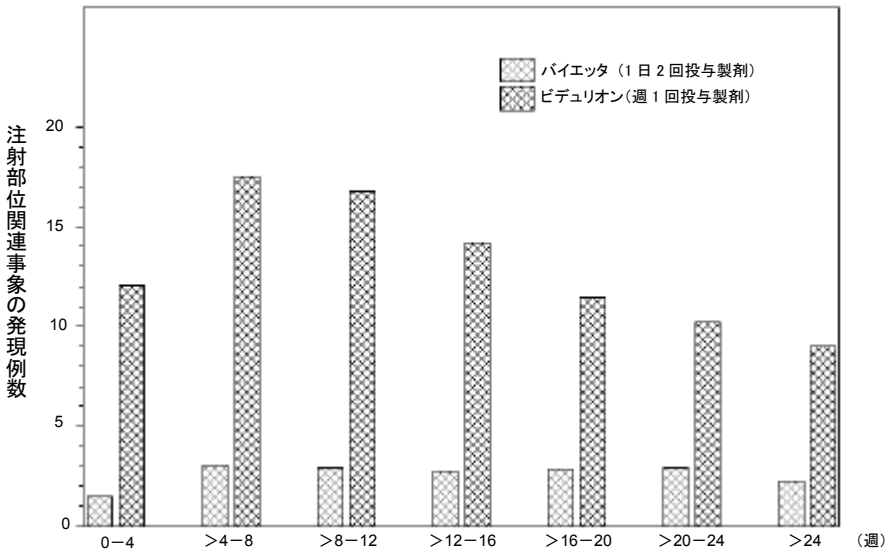
国内及び日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWBX 試験、GWCK 試験）において、本剤で多く認められた注射部位関連事象は、注射部位硬結及び注射部位そう痒感であった。しかし、いずれの試験でも重症度は軽度又は中等度で、試験中止につながる症例は限られていた（表）。

日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK 試験）では、注射部位関連事象の発現例数は、いずれの時期においてもバイエッタ皮下注（エキセナチド 1 日 2 回投与製剤）投与群と比較して本剤投与群で多くなった（図）。

表：本剤の注射部位関連事象の発現割合

	国内第Ⅲ相臨床試験（GWBX 試験）（N=215）		日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK 試験）（N=340）	
	症例数	うち試験中止に至った症例数	症例数	うち試験中止に至った症例数
	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
注射部位硬結*	76（35.3）	1（0.5）	35（10.3）	1（0.3）
注射部位そう痒感	14（6.5）	1（0.5）	19（5.6）	1（0.3）

* GWBX 試験は、硬結を含む。



図：投与時期ごとの注射部位関連事象の発現例数（日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験（GWCK 試験））
（Intent To Treat 集団）

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までの日本人及びアジア人を対象とした第Ⅲ相臨床試験(GWBX 試験、GWCK 試験)[スルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤(各薬剤単独療法又は併用療法を含む)]の副作用(臨床検査値異常を含む)の発現頻度

安全性評価対象症例数	818 例(うち日本人患者 556 例)		
副作用等の種類 (MedDRA ver 14.0)	国内 (例数)	外国 (例数)	合計例数(%)
感染症および寄生虫症			
胃腸炎	0	1	1 (0.12%)
結核	0	1	1 (0.12%)
細菌性肺炎	0	1	1 (0.12%)
膿瘍	0	1	1 (0.12%)
皮下組織膿瘍	1	0	1 (0.12%)
鼻咽頭炎	1	0	1 (0.12%)
鼻硬腫	0	2	2 (0.24%)
蜂巣炎	0	1	1 (0.12%)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)			
下咽頭癌	1	0	1 (0.12%)
甲状腺癌	3	0	3 (0.37%)
子宮平滑筋腫	1	0	1 (0.12%)
前立腺癌	1	0	1 (0.12%)
血液およびリンパ系障害			
鉄欠乏性貧血	1	0	1 (0.12%)
汎血球減少症	1	0	1 (0.12%)
免疫系障害			
過敏症	1	0	1 (0.12%)
代謝および栄養障害			
高アミラーゼ血症	0	1	1 (0.12%)
高リパーゼ血症	0	6	6 (0.73%)
高脂血症	0	4	4 (0.49%)
食欲減退	32	10	42 (5.13%)
食欲亢進	1	0	1 (0.12%)
鉄欠乏	1	0	1 (0.12%)
精神障害			
不眠症	1	0	1 (0.12%)
無感情	1	0	1 (0.12%)
神経系障害			
意識消失	1	0	1 (0.12%)
傾眠	2	0	2 (0.24%)
体位性めまい	1	0	1 (0.12%)
頭痛	4	1	5 (0.61%)
浮動性めまい	4	6	10 (1.22%)
味覚異常	3	0	3 (0.37%)
眼障害			
糖尿病網膜症	4	0	4 (0.49%)
心臓障害			
動悸	2	0	2 (0.24%)

安全性評価対象症例数	818 例(うち日本人患者 556 例)		
副作用等の種類 (MedDRA ver 14.0)	国内 (例数)	外国 (例数)	合計例数(%)
頻脈	1	0	1 (0.12%)
血管障害			
ほてり	1	0	1 (0.12%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
しゃっくり	0	1	1 (0.12%)
口腔咽頭痛	1	0	1 (0.12%)
低酸素症	1	0	1 (0.12%)
発声障害	1	0	1 (0.12%)
胃腸障害			
びらん性胃炎	1	0	1 (0.12%)
悪心	82	22	104 (12.71%)
異常便	0	1	1 (0.12%)
胃ポリープ	2	0	2 (0.24%)
胃炎	4	1	5 (0.61%)
胃拡張	0	1	1 (0.12%)
胃酸過多	0	6	6 (0.73%)
胃腸障害	1	0	1 (0.12%)
胃排出不全	2	0	2 (0.24%)
萎縮性胃炎	2	0	2 (0.24%)
下痢	27	16	43 (5.26%)
過敏性腸症候群	1	0	1 (0.12%)
逆流性食道炎	5	1	6 (0.73%)
急性膵炎	0	1	1 (0.12%)
鼓腸	1	2	3 (0.37%)
消化不良	12	1	13 (1.59%)
上腹部痛	6	1	7 (0.86%)
心窩部不快感	1	0	1 (0.12%)
排便障害	1	0	1 (0.12%)
腹痛	1	4	5 (0.61%)
腹部不快感	16	1	17 (2.08%)
腹部膨満	7	7	14 (1.71%)
便秘	45	4	49 (5.99%)
裂孔ヘルニア	1	0	1 (0.12%)
嘔吐	46	16	62 (7.58%)
膵炎	1	0	1 (0.12%)
肝胆道系障害			
胆石症	1	0	1 (0.12%)
胆嚢ポリープ	2	0	2 (0.24%)
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	1	4	5 (0.61%)

安全性評価対象症例数	818 例(うち日本人患者 556 例)		
副作用等の種類 (MedDRA ver 14.0)	国内 (例数)	外国 (例数)	合計例数(%)
顔面感覚鈍麻	1	0	1 (0.12%)
紅斑	0	1	1 (0.12%)
湿疹	2	1	3 (0.37%)
接触性皮膚炎	1	1	2 (0.24%)
多汗症	0	1	1 (0.12%)
脱毛症	3	0	3 (0.37%)
発疹	4	3	7 (0.86%)
斑状出血	0	1	1 (0.12%)
皮下結節	0	2	2 (0.24%)
皮膚硬結	0	1	1 (0.12%)
皮膚腫瘤	0	1	1 (0.12%)
蕁麻疹	3	0	3 (0.37%)
腎および尿路障害			
腎嚢胞	2	0	2 (0.24%)
生殖系および乳房障害			
男性性機能不全	1	0	1 (0.12%)
一般・全身障害および投与部位の状態			
異常感	1	0	1 (0.12%)
異物感	0	1	1 (0.12%)
胸痛	2	0	2 (0.24%)
胸部不快感	1	0	1 (0.12%)
空腹	1	0	1 (0.12%)
倦怠感	3	0	3 (0.37%)
口渇	1	0	1 (0.12%)
硬結*	0	2	2 (0.24%)
早期満腹	2	0	2 (0.24%)
注射部位そう痒感	43	12	55 (6.72%)
注射部位炎症	1	0	1 (0.12%)
注射部位結節	2	17	19 (2.32%)
注射部位血腫	1	1	2 (0.24%)
注射部位硬結	151	8	159 (19.44%)
注射部位紅斑	23	1	24 (2.93%)
注射部位刺激感	1	0	1 (0.12%)

安全性評価対象症例数	818 例(うち日本人患者 556 例)		
副作用等の種類 (MedDRA ver 14.0)	国内 (例数)	外国 (例数)	合計例数(%)
注射部位腫脹	1	2	3 (0.37%)
注射部位出血	1	0	1 (0.12%)
注射部位反応	5	0	5 (0.61%)
注射部位変色	1	0	1 (0.12%)
注射部位疼痛	4	0	4 (0.49%)
注射部位瘢痕	1	0	1 (0.12%)
注入部位そう痒感	2	0	2 (0.24%)
注入部位硬結	3	1	4 (0.49%)
疲労	2	2	4 (0.49%)
末梢性浮腫	1	0	1 (0.12%)
無力症	0	2	2 (0.24%)
疼痛	0	1	1 (0.12%)
臨床検査			
リパーゼ異常	5	0	5 (0.61%)
リパーゼ増加	21	1	22 (2.69%)
肝機能検査異常	1	0	1 (0.12%)
血中アミラーゼ異常	3	0	3 (0.37%)
血中アミラーゼ増加	11	0	11 (1.34%)
血中カルシトニン増加	0	1	1 (0.12%)
体重減少	2	0	2 (0.24%)
体重増加	1	0	1 (0.12%)
膵酵素検査異常	1	0	1 (0.12%)
膵酵素増加	12	0	12 (1.47%)
傷害、中毒および処置合併症			
注入に伴う反応	2	0	2 (0.24%)
外科および内科処置			
デブリードマン	1	0	1 (0.12%)

* 硬結の 2 例はいずれも注射部位硬結であった。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当しない

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[十分な使用経験がない。「薬物動態」の項参照]

(解 説)

一般に高齢者では生理機能が低下していることから、高齢者に対する一般的注意として設定した。

バイエッタ皮下注(エキセナチド 1 日 2 回投与製剤)の外国における 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験(GWCC 試験)において、高齢者(15 例、75～85 歳、C_rCL=30～80 mL/min)にバイエッタ皮下注 5 又は 10 μg を単回皮下投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、非高齢者(15 例、45～65 歳、$C_rCL \geq 50$ mL/min)に比べそれぞれ 12%及び 41%増加したが、統計学的に有意な差は認められなかった [18]。しかし、一般的に高齢者は生理機能が低下しており、高齢者の糖尿病治療にあたっては注意が必要である。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験では、妊娠ウサギにエキセナチド 22 μg/kg/日(ヒトに本剤の 2 mg を 1 週間に 1 回皮下投与した場合の血漿中曝露量の 49.5 倍)以上又は妊娠マウスにエキセナチド 68 μg/kg/日(ヒトに本剤の 2 mg を 1 週間に 1 回皮下投与した場合の血漿中曝露量の 5.4 倍)以上を皮下投与した場合に、母動物の体重減少及び摂餌量低下に起因した胎児の発育遅延(ウサギ)、胎児骨格への影響並びに胎児と新生児の発育遅延(マウス)が報告されている。また、妊娠ラットに本剤 0.3 mg/kg(ヒトに本剤の 2 mg を 1 週間に 1 回皮下投与した場合の血漿中曝露量の 1.7 倍)以上を 3 日に 1 回皮下投与した場合、胎児の体重低下が認められたが、3 mg/kg(ヒトに本剤の 2 mg を 1 週間に 1 回皮下投与した場合の血漿中曝露量の 10.9 倍)まで催奇形性は認められなかった。]

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験(授乳マウス)では、乳汁中へ移行することが報告されている。]

(解 説)

(1) 妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊婦における安全性は確立していないことから設定した。動物実験において、エキセナチドの大量投与により、母動物の体重減少及び摂餌量低下に起因した胎児の発育遅延(ウサギ)、胎児骨格への影響並びに胎児と新生児の発育遅延(マウス)が報告されている。また、妊娠ラットに、本剤(0.3、1.0、3.0 mg/kg/回、3 日に 1 回投与)を投与した場合、薬理作用に関連した母動物の摂餌量減少に起因する体重減少、及び用量依存的な胎児体重の低下が全投与群に認められ、3.0 mg/kg/回で環椎の骨化遅延(発育遅延)が観察されたが、投与に関連した催奇形性は認められ

なかった。

このことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいと考えられる。

	分類
FDA：Pregnancy Category	C（2012 年 1 月）
オーストラリアの分類 （An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）	C（2012 年 11 月）*

* オーストラリアの分類は、エキセナチドの分類を示す。

参考：分類の概要

FDA ：Pregnancy Category

C ：Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類：（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

C ：Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、授乳婦における安全性は確立していないことから設定した。動物実験において、本剤は大量投与により授乳マウスの乳汁中に移行することが報告されている。このことから、授乳婦に本剤を投与する場合には、授乳を中止すること。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

（解 説）

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないことから設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

症状:バイエッタ皮下注の外国臨床試験において 1 回 100 μg(バイエッタ皮下注の最大推奨用量の 10 倍)が投与された 2 型糖尿病患者で、重度の悪心・嘔吐及び血糖値の急激な低下が報告されている。
処置:過量投与となった場合には、症状に応じた支持療法を行うこと。

(解 説)

バイエッタ皮下注(エキセナチド 1 日 2 回投与製剤)の外国臨床試験(118 試験)において 1 回 100 μg(最大推奨用量の 10 倍)が投与された 2 型糖尿病患者 3 例が報告されている [67]。この過量投与により、重度の悪心・嘔吐及び急激な血糖値の低下が認められた。

これら 3 例中 1 例は重症低血糖症(最も低かった血糖値は 36 mg/dL)によりグルコースを静脈投与し、他の 2 例は予防的にグルコースを静脈投与した(最も低かった血糖値は、投与後約 1 時間でそれぞれ 68 mg/dL 及び 88 mg/dL であった)。

悪心、嘔吐などの過量投与に伴う副作用の重症度は血漿中エキセナチド濃度と関連があった。血漿中エキセナチド濃度が最も高いとき、副作用は最も強く、血漿中エキセナチド濃度が低下するにしたがって副作用の重症度も弱まった。嘔吐は投与後約 10～12 時間で消失し、投与後 9～13 時間以内には流動食又はクラッカーを摂取することが可能であった。過量投与と関連がある他の症状(1 回以上バイエッタ皮下注を過量投与した被験者に認められた症状)は、悪寒、洞性頻脈、血圧上昇、不随意の筋痙縮であった。過量投与の 3 例は合併症もなく回復し、試験を中止した。

過量投与となった場合には、症状に応じた支持療法を行うこと。

なお、本剤の臨床試験では、日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験(GWCK 試験)において本剤投与群で1例、バイエッタ皮下注投与群で2例、過量投与が報告されている。過量投与により、本剤投与群の患者に、注射部位硬結、注射部位そう痒感、注射部位紅斑が、また、バイエッタ皮下注投与群の患者に、悪心、腹部不快感、便秘が認められたが、いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であった。

また、外国で実施した臨床試験において、1 例の患者が故意に本剤 4 mg を 1 回投与したが、過量投与による有害事象は認められなかった。

14. 適用上の注意

(1)投与時

1)使用前に専用懸濁用液に濁りが無く浮遊物が無いか確認を行うこと。懸濁後、白色から白濁色になっているのを確認できたときのみ使用すること。

2)本剤は専用懸濁用液と懸濁後すぐに投与すること。

(2) 投与方法

1)専用懸濁用液及び注射針は付属のものを用いること。

2)投与経路

必ず皮下投与とし、静脈内、筋肉内には投与しないこと。

3)投与部位

腹部、大腿部又は上腕部に皮下投与すること。同一部位に繰り返し注射することは避けることが望ましい。

(3) 保存時

1)使用前は凍結を避け、2～8℃の冷蔵で遮光保存すること。

2)冷蔵から取出し室温で保存した場合、4 週間以内に使用すること。なお、その際には、遮光にて保存し、また、30℃を超える場所で保存しないこと。

(解 説)

(1) 投与時

1)使用前に専用懸濁用液に濁りが無く浮遊物が無いか確認すること。懸濁後、白色から白濁色になっているのを確認できたときのみ使用すること。

2)本剤は専用懸濁用液と懸濁後すぐに投与すること。

(2) 投与方法

1)専用懸濁用液及び注射針は付属のものを用いること。

2)必ず皮下投与とすること。本剤の静脈内又は筋肉内投与での安全性又は有効性は確立していない。

3)皮下注射を行う部位は、皮下脂肪の多い部位である腹部、大腿部又は上腕部が適切である。注射部位を決めた上で、注射場所を毎回変更して行うこと。

(3) 保存時

1)使用前は凍結を避け、2～8℃の冷蔵で遮光保存すること。

2)冷蔵から取出し室温で保存した場合、4 週間以内に使用すること。その際には、遮光下に保存し、30℃を超える場所には保存しないこと。

15. その他の注意

(1)エキセナチド量として0.3、1.0、3.0 mg/kg/回の用量で本剤を2 週に1 回投与したがん原性試験において、全投与群のラットで甲状腺C細胞腫瘍(腺腫及びC細胞癌の合計)の発生頻度が増加した(ヒトに本剤の 2 mg を週 1 回投与した場合の血漿中曝露量の 1.1～16.2 倍に相当)。

(2)甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。

(3)タンパク製剤及びペプチド製剤では免疫原性を示すことが知られており、本剤投与により抗体が発現する可能性がある。高抗体価の患者で有効性が減弱する可能性が示唆されている。

なお、ほとんどの患者で、抗体価の程度は時間がたつにつれて低下する。海外の臨床試験では、試験終了時点で低抗体価の患者は約 45%で認められたが、血糖コントロールは抗体陰性の患者と同様であった。一方、高抗体価の患者は約 5%で認められたが、各々の患者の血糖コントロールにはばらつきがあり有効性を予測できるものではなかった。また、注射部位反応は抗体陰性の患者において発現率が低く、高抗体価の患者において発現率が高い傾向が認められた。

(解 説)

(1) エキセナチドのマウス及びラットのがん原性試験では、18、70、250 μg/kg/日(本剤投与時のヒト曝露量と比較しマウスで2.9、6.7、22.7倍、ラットで1.2、5.6、30.8倍に相当する用量)のエキセナチドを2年間にわたり1 日1 回皮下投与したところ、250 μg/kg/日群の雌ラットで甲状腺C細胞腺腫の発生率の増加が認められたが、同群において甲状腺C細胞腺腫の甲状腺C細胞癌への進行は認められなかった。また、雄ラット及び雌雄マウスでは甲状腺C細胞腺腫の増加は認められなかった。

本剤のがん原性試験はラットを用いて実施した。0.3、1.0、3.0 mg/kg/回の用量でラットに本剤を2週に1回皮下投与した結果、甲状腺C細胞腺腫の発生率の有意な増加が、雌の全投与群及び雄の1.0 mg及び3.0 mg/kg群で認められた。C細胞癌については、雌の高用量群のみで有意な発生頻度の増加(6%)が認められた。

国内及び日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験(GWBX試験、GWCK試験)で、本剤が投与された症例において、甲状腺癌が3件報告された。甲状腺癌は長時間作用型GLP-1受容体作動薬において懸念されている事象であるため、これら国内症例3例の詳細を以下に示す(表1、表2及び表3)。

これらの症例はいずれも甲状腺乳頭癌であることが判明しており、長時間作用型GLP-1受容体作動薬において懸念されている甲状腺C細胞に起因する甲状腺髄様癌と異なる。また、本剤と因果関係が否定できないとされている2例(表2及び表3)のうち1例(表2)は、臨床試験開始前より甲状腺癌の存在の可能性が否定できない症例であり、本剤との因果関係については低いと考える。

表1:甲状腺腫瘍に関する症例報告(国内症例1)

(バイエッタ皮下注から本剤に切り替え)

性 年齢	使用理由 (合併症)	投与量	経過等	
女性 60 歳代 BMI: 27.7	2 型糖尿病 (脂質異常症) (高血圧症) (頚椎症性神経根症)	バイエッタ皮下注 5μg×2/日 ↓ 投与開始 約 1 ヵ月後、バイエッタ皮下注 10 μg×2/日に増量 ↓ 投与開始 約 6 ヵ月後、ビデュリオン皮下注用の投与開始(2.0 mg/週)。本投与のみで終了となる。	投与開始 約 2 ヵ月前	院内検査結果:TSH:1.24 μIU/mL、FT4:1.4 ng/dL、TgAb:0.3 U/mL、CA19-9:19U/mL、CEA:2.0 ng/mL
			・投与開始	バイエッタ皮下注を 5 μg×2/日にて、投与開始。 院内検査結果:カルシトニン 24 pg/mL
			・10 日目	便秘発現。
			・28 日目	バイエッタ皮下注 を 1 回 10 μg へ増量、嘔気発現
			・100 日目	院内検査結果:PTH:49.9 pg/mL、カルシトニン:23 pg/mL、サイログロブリン:46.7 ng/mL、FT4:1.1 ng/dL、FT3:2.7 pg/mL、抗 TSH レセプター抗体:1.0 IU/L 未満、抗 TPO 抗体:0.3 U/mL 以下
			・149 日目	甲状腺超音波検査を実施。
			・181 日目	バイエッタ皮下注の最終投与。
			・182 日目	ビデュリオン皮下注用の投与開始(初回投与のみにて終了)、院内検査結果:カルシトニン:29 pg/mL、サイログロブリン:44.4 ng/mL、FT4:1.0 ng/dL、FT3:2.5 pg/mL、TgAb:0.3 U/mL、抗 TPO 抗体:0.3 U/mL 以下
			・192 日目	148 日目に実施した甲状腺超音波検査の結果を受け、今後精査を行うために治験中止。 エコー所見:甲状腺右葉峡部周辺 3 ヵ所に 5 mm 大程度の腫瘍あり。
			・197 日目	他院にて甲状腺生検(甲状腺穿刺吸引)を実施
			・217 日目	病理診断の結果を入手。結果は、細胞数が少なく判定は困難であったが、細胞診では ClassⅢb の Papillary Carcinoma suspect と診断され、臨床的には甲状腺癌が疑われた。甲状腺腫瘍は重篤な有害事象と判定された。
			・366 日目	他院にて甲状腺微小乳頭癌切除術を実施。 甲状腺右葉切除術(甲状腺亜全摘)を実施。術後病理学検討の結果、甲状腺乳頭癌と判明。TNM 分類は、pT4aN0Mx、腺内転移と副甲状腺浸潤が認められた。
			・450 日目	転帰 回復

表2:本剤の甲状腺腫瘍に関する症例報告(国内症例2)

性 年齢	使用理由 (合併症)	投与量	経過等	
女性 30 歳代 BMI: 30.7	2 型糖尿病 (甲状腺腫) (胆石症) (腰椎神経根炎症)	インスリングラルギン(Ins) 4 単位/日 ↓ 16 日目 6 単位/日に増量 ↓ 141 日目 8 単位/日に増量 ↓ 182 日目 Ins 投与終了 ↓ 184 日目 ビデュリオン皮下注用投与開始 (2.0 mg/週) ↓ 346 日目 ビデュリオン皮下注用最終投与	Ins 投与開始約 7 ヵ月前 ・Ins 投与開始 ・16 日目 ・96 日目 ・141 日目 ・182 日目 ・184 日目 ・315 日目 ・345 日目 ・346 日目 ・355 日目 ・386 日目	甲状腺超音波検査:甲状腺腫を確認。臨床的に問題となる事象なし。 インスリングラルギン(Ins)4 単位を 1 日 1 回(就寝前)投与開始。 Ins を 6 単位に増量。 甲状腺超音波検査:甲状腺腫を確認。Ins 投与開始約 7ヵ月前のデータと比較し臨床的に問題となる事象なし。 Ins を 8 単位に増量。 Ins の投与終了。 ビデュリオン皮下注用の投与開始。 甲状腺超音波検査:甲状腺腫再確認(腫瘍の大きさも同様)。この時点で Papillary Carcinoma の可能性は否定できなかった。しかし投与開始約 7 ヵ月前、投与開始 95 日目のデータと比較し臨床的に問題となる事象なし。 腹部超音波検査:胆嚢に結石を確認。 有害事象発現前のビデュリオン皮下注用最終投与。 胆石と診断された。臨床的に問題となる事象と判断され、治験中止が判断された。 甲状腺の精査目的にて他院を受診し、精査を実施。 甲状腺乳頭癌と診断された。甲状腺乳頭癌は未回復。 約 4 ヵ月後に手術を予定。

表3:本剤の甲状腺腫瘍に関する症例報告(国内症例3)

性 年齢	使用理由 (合併症)	投与量	経過等	
女性 30 歳代 BMI: 33.3	2 型糖尿病 (糖尿病性腎症) (痔核) (花粉症) (右腎萎縮) (脂肪肝) (鼻咽頭炎)	インスリングラルギン(Ins) 4 単位/日 ↓ 15 日目 6 単位/日に増量 ↓ 22 日目 8 単位/日に増量 ↓ 181 日目 Ins 投与終了 ↓ 183 日目 ビデュリオン皮下注用投与開始 (2.0 mg/週) ↓ 359 日目 ビデュリオン皮下注用最終投与	・Ins 投与開始 ・15 日目 ・22 日目 ・181 日目 ・183 日目 ・359 日目 ・436 日目 ・455 日目 ・472 日目	インスリングラルギン(Ins)4 単位/日を就寝前に投与開始。 Ins を 6 単位/日に増量。 Ins を 8 単位/日に増量。 Ins の投与終了。 ビデュリオン皮下注用の投与開始。 ビデュリオン皮下注用の投与終了。 後観察期間終了。甲状腺超音波検査を実施し、7.5 期間終了。甲状腺超音の腫瘍が認められた。 甲状腺の精査目的にて他院を受診。 精査の結果、甲状腺微小乳頭癌であることが判明。 転帰 未回復。

(2) 甲状腺髄様癌の既往のある患者に対する本剤の安全性は確立していない。甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する本剤の安全性も確立していない。使用に際しては十分に注意すること。

(3) 国内第Ⅲ相臨床試験(GWBX 試験)の投与 26 週時の抗体陽性例は 213 例中 145 例[高抗体価 27 例(12.7%)、低抗体価 118 例(55.4%)]であり、抗体陰性例は 213 例中 68 例(31.9%)であった。また、日本を含むアジア地域での第Ⅲ相臨床試験(GWCK 試験)の本剤の投与 26 週時の抗体陽性例は 336 例中 206 例[高抗体価 45 例(13.4%)、低抗体価 161 例(47.9%)]であり、抗体陰性例は 336 例中 130 例(38.7%)であった。両試験ともに投与 26 週時の抗体価が高値の集団では、低抗体価及び抗体陰性の集団と比べて、HbA_{1c} 変化量が小さくなった。しかし、抗体の有無にかかわらず、ばらつきが認められ、有効性を予測できるものではなかった。

また、抗体陰性の集団と比較して、特に高抗体価の集団では、注射部位反応に関連する有害事象の発現率が高い傾向を示した(表)。

本剤投与時の抗体価別の主な注射部位反応の発現割合(投与 26 週時まで)

	国内第Ⅲ相臨床試験 (GWBX 試験)			日本を含むアジア地域での 第Ⅲ相臨床試験(GWCK 試験)		
	抗体陰性 68 例	抗体陽性		抗体陰性 130 例	抗体陽性	
		低抗体価 118 例	高抗体価 27 例		低抗体価 161 例	高抗体価 45 例
注射部位硬結	16 例 (23.5%)	34 例 (28.8%)	8 例 (29.6%)	7 例 (5.4%)	19 例 (11.8%)	9 例 (20.0%)
注射部位結節	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	4 例 (3.1%)	10 例 (6.2%)	6 例 (13.3%)
注射部位そう痒感	6 例 (8.8%)	7 例 (5.9%)	1 例 (3.7%)	3 例 (2.3%)	10 例 (6.2%)	6 例 (13.3%)

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照。

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

エキセナチドの安全性薬理試験

調査項目	種、系統又は細胞種 性／例数／群	濃度(nmol/L)、又は 用量(μg/kg)、投与経路	結　果
中枢神経系及び自律神経系			
行動 (Irwin 変法)	マウス (ICR) 雄 10 匹/群	0[a], 30, 300, 1500 μg/kg 静脈内投与(単回)	300 μg/kg(2匹)及び 1500 μg/kg(4匹)で四肢緊張及び握力の軽度な低下。
自発運動	マウス (ICR) 雄 8 匹/群	0 [a], 30, 300, 1500 μg/kg 静脈内投与(単回)	用量に依存した自発運動の低下。
鎮痛作用(フェニルキノン誘発ライシング法)	マウス (ICR) 雄 10 匹/群	0 [a], 30, 300, 1500 μg/kg 静脈内投与(単回)	影響なし。
痙攣誘発作用	マウス (ICR) 雄 10 匹/群	0 [a], 30, 300, 1500 μg/kg 静脈内投与(単回)	影響なし。
協調運動 (Rota-rod 法)	マウス (ICR) 雄 10 匹/群	0 [a], 30, 300, 1500 μg/kg 静脈内投与(単回)	影響なし。
睡眠時間延長(ヘキソバルビタール誘発)	マウス (ICR) 雄 10 匹/群	0 [a], 30, 300, 1500 μg/kg 静脈内投与(単回)	影響なし。
循環器系			
一般状態、体重、血圧、+dP/dt、心拍数、体温、活動性、心電図	サル(Macaca fascicularis) 雄 3 匹・雌 1 匹/群	0 [a], 30, 300, 1000 μg/kg 皮下投与(単回)	身体活動低下。 その他の測定項目に関する影響なし。
心電図(RR 間隔、QT 間隔、心拍数等)	サル(Macaca fascicularis) 雄 6 匹・雌 6 匹/群	0 [a], 2.2, 18, 150 μg/kg/day 皮下投与	影響なし。
hERG 電流阻害作用	hERG発現細胞 (HEK293)	0 [a], 5.9, 91.1 μmol/L	影響なし。
呼吸器系			
呼吸深度、速さ、規律性、一般状態	マウス (ICR) 雄 10 匹/群	0 [a], 30, 300, 1500 μg/kg 静脈内投与(単回)	影響なし。
一般状態、摘出肺組織剖検	マウス (CD-1) 雄20-25匹・雌20-25匹/群 ラット (SD) 雄10-20匹・雌10-20匹/群 サル(Macaca fascicularis) 雄 6 匹・雌 6 匹/群	最大760 μg/kg/day 皮下投与 (最長 182日間反復投与) 最大250 μg/kg 皮下投与 (最長 91日間反復投与) 最大 150 μg/kg 皮下投与 (最長 273 日間反復投与)	影響なし。
水及び電解質代謝			
尿量、ナトリウム排泄量、カリウム排泄量、血圧	マウス (NIH Swiss) (麻酔下) 雌 3-4 匹/群	0 [a], 2.1 μg/匹 皮下投与(単回)	利尿作用、ナトリウム排泄の増加、血圧に影響なし。
膵内分泌・外分泌機能に対する作用の有無			
HbA_{1c}、アミラーゼ、リパーゼ、膵臓病理	ラット (ZDF) 雄 15 匹/群	0 [a], 6, 40, 250 μg/kg/day 皮下投与(3ヵ月連日反復投与)	血中アミラーゼが溶媒対照群の最大値と同程度まで増加、リパーゼの増加なし。膵外分泌部の膵管細胞の増殖・アポトーシスに影響なし。

[a]: 溶媒対照群

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 （マウス、ラット、サル）

動物種/系統/ 動物数/群	投与量(μg/kg)/ 投与経路/投与期間	概略の致死量 (μg/kg)	特記すべき所見
ICR マウス 雄 10 匹	0、30、300、1,500 静脈内	雄 >1,500	>300 μg/kg:握力、四肢緊張低下。 >30 μg/kg:活動性の低下。 その他に特記所見なし。
SD ラット 雄 5 匹、雌 5 匹	30、300、3,000 皮下	雌雄とも >3,000	3,000 μg/kg:軽度の体重減少。 その他に特記所見なし。
カニクイザル 雄 1 頭、雌 1 頭	100 、300 、1,000 、3,000 、5,000、皮下/漸増投与	雌雄とも >5,000	>3,000 μg/kg:摂餌量の低下。 その他に特記所見なし。

(2) 反復投与毒性試験 （マウス、ラット、サル）

動物種/系統 動物数/群	投与量(μg/kg/日)/ 投与経路/投与頻度/投与期間	無毒性量 (μg/kg/日)	特記すべき所見
CD-1 マウス 雄 21 匹、雌 21 匹	0、6、68、760 皮下/BID/91 日間	760	≥ 60μg/kg/日:体重↑、摂餌量↑、耳下腺での好塩基性変化。
CD-1 マウス 雄 10～20 匹、 雌 10～20 匹	0、18、70、250 皮下/QD/91 日間	250	≥ 18μg/kg/日:摂水量↑。 上記所見は、30 日間の回復期間終了時まで部分的又は完全に回復。免疫原性はごく弱く両群のエキセナチド抗体の反応性は同程度。
CD-1 マウス 雄 25 匹、雌 25 匹	0、18、116、760 皮下/BID/182 日間	760	≥ 10μg/kg/日:活動性↓、流涎、体重↓、副腎重量↑。 ≥ 18μg/kg/日:摂餌量↓、摂水量↑、甲状腺重量(雄)↓。 上記所見は、30 日間の回復期間終了時までに部分的あるいは完全に回復。 その他に特記所見なし。
SD ラット 雄 10 匹、雌 10 匹	0、10、100、1,000 皮下/QD/28 日間	1,000	
SD ラット 雄 10～20 匹、 雌 10～20 匹	0、18、70、250 皮下/QD/91 日間	250	
SD ラット 雄 15 匹、雌 15 匹	エキセナチド QW 製剤 0、1、3、9 mg/kg/回 皮下/2 週 1 回/18 週間	9 mg/kg/回	≥3 mg/kg:薬理作用に関連した用量依存的な体重↓、摂餌量↓、注射部位皮膚反応(病理組織学的には肉芽腫性炎症)がみられ 3 ヵ月間の回復期間で部分的又は完全回復。 その他に特記所見なし。
カニクイザル 雄 3 頭、雌 3 頭	0、10、100、1,000 皮下/QD/28 日間	100	≥13.4 μg/kg/日:胸腺の小型化(病理組織学的変化・抗 KLH 抗体産生能に影響なし、273 日間試験では見られず)。 ≥100 μg/kg/日:体重↓、摂餌量↓。 ≥150 μg/kg/日:食欲不振、糞便↓、膵島細胞↑、膵島細胞の増加はβ細胞の増加と示唆され、血糖値に変化なし。 1000 μg/kg/日:嘔吐、下痢、脾臓重量(雄)↓、胸腺重量↓、胸腺リンパ球数↓。 その他に特記所見なし。
カニクイザル 雄 4 頭、雌 4 頭	0、1.2、13.4、150 皮下/BID/91 日間	150	
カニクイザル 雄 6 頭、雌 6 頭	0、2.2、18、150 皮下/BID/273 日間	150	
カニクイザル 雄 4 頭、雌 4 頭	エキセナチド QW 製剤 0、0.11、0.44、1.1 mg/kg/回 皮下/QW/3 ヵ月間	1.1 mg/kg/回	全身毒性は認められず。注射部位に肉芽腫性炎症がみられたが、典型的な異物反応又は徐放製剤から予想される変化であった。
カニクイザル 雄 6 頭、雌 6 頭	エキセナチド QW 製剤 0、0.11、0.42、1.1 mg/kg/回 皮下/QW/9 ヵ月間	1.1 mg/kg/回	全身毒性は認められず。典型的な異物反応として、注射部位に紅斑、浮腫が全群で認められた。腫脹、炎症、肥厚、肉芽腫が用量相関性な可逆的な変化として認められた。それ以外に特記すべき毒性変化なし。

QW:週 1 回投与、QD:1 日 1 回投与、BID:1 日 2 回投与、KLH:Keyhole limpet hemocyanin、↑:増加、上昇、亢進 ↓:減少

以上、予定臨床投与経路である皮下投与により試験を行った結果、同一動物種内では投与期間にかかわらず、試験全体を通して概ね一貫した毒性所見が観察され、エキセナチドの薬理作用である体重及び摂餌量に対する影響が、ほぼ全ての反復投与毒性試験において認められた。エキセナチド週 1 回投与製剤投与時においても同様であり、投与に関連した注射部位の皮膚反応以外、特記すべき所見は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

エキセナチド1日2回投与製剤に使用したエキセナチドの細菌を用いた*in vitro*復帰突然変異試験（エームス試験）では最高5000 µg/plate、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）を用いた*in vitro* 染色体異常試験では最高5000 µg/mL、*in vivo* マウス骨髄小核試験では最高2000 µg/kgまでの濃度及び用量で遺伝毒性を検討した結果、全ての試験とも陰性であった。

エキセナチド週1回投与製剤に使用したエキセナチドの*in vitro* 復帰突然変異試験及びCHO染色体異常試験を実施した結果、いずれも陰性であった [68]。

(4) がん原性試験（マウス、ラット）

<table>
<tr><th>動物種/
系統/
動物数/群</th><th>投与量（μg/kg/日）
投与経路/投与頻度/投与期間</th><th>特記すべき所見</th></tr>
<tr><td>マウス
CD-1
雄 65 匹
雌 65 匹</td><td>0、18、70、250
皮下/ QD/2 年
（ヒト曝露量の 2.9、6.7、22.7 倍に相当）</td><td>雌雄マウスとも、腫瘍発現率の増加は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>ラット
CD (SD)
雄 65 匹
雌 65 匹</td><td>0、18、70、250
皮下/ QD/2 年
（ヒト曝露量の 1.2、5.6、30.8 倍に相当）</td><td>雌ラットでは、250 μg/kg/日群の甲状腺 C 細胞腺腫を有する動物の発生数が増加し、GLP-1 受容体を介した甲状腺 C 細胞への刺激に関連したものと考えられた。C 細胞腺腫の C 細胞癌への進行はみられなかった。
雄ラットでは腫瘍発現率の増加は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>ラット
SD
雄 70 匹
雌 70 匹</td><td>
<table>
<tr><th colspan="2">ラット（性）</th><th colspan="5">雄</th><th colspan="5">雌</th></tr>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">投与量（mg/kg/回）
皮下/2 週 1 回/2 年</th><th colspan="2">対照</th><th colspan="3">エキセナチド QW</th><th colspan="2">対照</th><th colspan="3">エキセナチド QW</th></tr>
<tr><th>溶媒</th><th>PLG</th><th>0.3</th><th>1.0</th><th>3.0</th><th>溶媒</th><th>PLG</th><th>0.3</th><th>1.0</th><th>3.0</th></tr>
<tr><td rowspan="3">甲状腺 C 細胞腫瘍</td><td>限局性過形成（%）</td><td>21</td><td>14</td><td>33</td><td>27</td><td>33</td><td>19</td><td>17</td><td>44</td><td>41</td><td>57</td></tr>
<tr><td>腺腫（%）</td><td>13</td><td>13</td><td>29</td><td>46**</td><td>47**</td><td>7</td><td>13</td><td>31*</td><td>27*</td><td>30*</td></tr>
<tr><td>癌（%）</td><td>0</td><td>1</td><td>3</td><td>7</td><td>4</td><td>0</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>6&</td></tr>
<tr><td colspan="2">対ヒト曝露量比
（抗体陰性動物）</td><td>-</td><td>-</td><td>1.3</td><td>6.4</td><td>16.6</td><td>-</td><td>-</td><td>0.9</td><td>5.3</td><td>15.7</td></tr>
</table>
甲状腺C細胞腺腫では、発生率の有意な増加が雌の全投与群並びに雄のエキセナチドQW製剤の1.0及び3.0 mg/kg群で認められた。C細胞癌では、雌の高用量群のみで有意な発現頻度の増加（6%）がみられた。エキセナチドQW製剤の全投与量群で甲状腺C細胞の過形成及び腫瘍の発生がみられ、この機序として、C細胞に対する長時間作用型の持続的刺激による影響が示唆される。GLP-1受容体アゴニストで誘発されるげっ歯類の甲状腺C細胞腫瘍は、遺伝毒性ではなく、受容体が介在するメカニズムが考えられる。サルの長期試験では同様の所見はみられず、感受性の種差が示唆された。
</td></tr>
</table>

QW：週 1 回投与、QD：1 日 1 回投与、PLG：*d,l*-ラクチド・グリコリド共重合体（50:50）
*: p<0.005、**: p<0.0001、&: p = 0.0248

(5) 生殖発生毒性試験(マウス、ラット、ウサギ)

試験の種類	動物種 系統 動物数/群	投与量(μg/kg/日) 投与経路/投与頻度/ 投与期間	無毒性量 (μg/kg/日)	特記すべき所見
雌受胎能及び初期胚発生	マウス CD-1 雄 25 匹 雌 25 匹	0、6、68、760 皮下/BID 雄:交配 28 日前～交配終了 雌:交配 15 日前～妊娠 7 日 (ヒト曝露量の 3～494 倍[雄]、3～430 倍[雌]に相当)	雌雄とも 760	雄の授胎能、精子生存率、精子数及び精子濃度、雌の妊娠、着床、正常な胚発生に対する有害な影響なし。
胚・胎児発生	マウス CD-1 雌 25 匹	0、6、68、460、760 皮下/BID 妊娠 6～15 日 (ヒト曝露量の約 3～430 倍に相当)	胚・胎児発生毒性に関する無毒性量＝6	母動物の摂餌量低下及び体重減少に伴い、68 μg/kg/日以上で胎児の発育遅延及び胎児体重の低下、760 μg/kg/日で波状肋骨の発現。これらは母動物の体重減少及び摂餌量低下に起因するものと考えられ、エキセナチドによる選択的な胚・胎児発生毒性は認められなかった。
	ラット SD 雌 25 匹	エキセナチド QW 製剤 0、0.3、1.0、3.0 mg/kg/回 皮下/3 日に 1 回 妊娠 6 日～15 日 (ヒト曝露量の 1.7、4.7、10.9 倍に相当)	胚・胎児発生毒性に関する無毒性量＝0.3 mg/kg/回未満	・母動物では、0.3mg/kg/回以上で体重低下、体重増加抑制、摂餌量減少及び排糞量減少がみられた。 ・生存胎児数、黄体数、着床数に対して投与の影響なし。0.3mg/kg/回以上で胎児体重の低下が、3.0mg/kg 群では環椎の骨化遅延が認められた。変異を伴う胎児発現率には変化なし。 以上、母動物の摂餌量減少に起因する胎児の体重増加抑制と胎児体重低下が認められた。最大投与用量まで選択的なラット胎児の催奇形性は認められなかった。
	ウサギ NZW 雌 20 例	0、0.2、22、156、260 皮下/BID 妊娠 6～18 日 (ヒト曝露量の 0.2、229、1582、3841 倍に相当)	胚・胎児発生毒性に関する無毒性量＝0.2	22 μg/kg/日以上の投与量でのみ、胎児に臍ヘルニア、舌骨弯曲、胸骨分節癒合、肋骨対数増加及びこれに伴う骨化胸椎数の増加並びに骨化腰椎数の減少が認められたが、これら投与量は妊娠ウサギの最大耐量を超えていると考えられた(顕著な体重及び摂餌量の減少あり)。
	ウサギ NZW 雌 20 例	0、2、22、260 皮下/BID 妊娠 6～18 日 (ヒト曝露量の 13、229、3841 倍に相当) [ウサギ母動物の摂餌量低下に起因した胚・胎児発生に対する影響をより詳細に検討するための追加試験、無処置制限給餌群(PF 群)を設定]	胚・胎児発生毒性に関する無毒性量＝2	・母動物では、用量依存性の顕著な摂餌量↓、摂水量↓、体重↓、飢餓や体重減少の指標となる臨床検査値(β-ヒドロキシ酪酸、カリウム、総蛋白及びアルブミン)が PF 群に比し大きく変動。 ・胎児では、最大耐量を超える 22 μg/kg/日以上でのみ胚・胎児発生毒性あり。 ・臍ヘルニア:PF 群と 2 μg/kg/日群ではなし。母動物の顕著な体重↓の時期と胎児の腹壁孔(臍部分)の閉鎖時期が一致していること、臍ヘルニアを有する胎児は臍ヘルニアのない胎児に比し低体重傾向であり、臍ヘルニアは母動物への影響に起因する発育遅延との関連が示唆された。 ・骨格変異:エキセナチド投与群と PF 群の発現率は同等で、胎児骨格変異の発現は母動物の状態悪化に起因することが示唆された。 以上、選択的な胚・胎児発生毒性なし。

試験の種類	動物種 系統 動物数/群	投与量(μg/kg/日) 投与経路/投与頻度/ 投与期間	無毒性量 (μg/kg/日)	特記すべき所見
出生前・出生後	マウス CD-1 雌 25 匹	0、6、68、760 皮下/BID 妊娠 6 日～哺育 20 日 (ヒト曝露量の 3、25、430 倍に相当)	母動物に対する無毒性量＝6 F1 動物の発育及び機能発達に対する無毒性量＝6 F1 動物の生殖機能に対する無毒性量＝760	・母動物(F0 世代): ≥ 6 μg/kg/日:妊娠期間中の摂餌量↓(試験 1 週目の一時的な変化で、体重変化を伴わないことから、毒性とはみなさず) ≥ 68 μg/kg/日:妊娠期間中の体重増加抑制及び哺育期間中の摂餌量↓ ・出生児(F1 世代): ≥ 68 μg/kg/日:体重↓ 760 μg/kg/日:周産期及び新生児期死亡率↑、 F1 出生児において選択的な発育毒性作用は認められず、F0 母動物に対する毒性と関連した影響のみが認められた。 F1 動物の生殖機能に対する影響はみられなかった。

QW:週 1 回投与、BID:1 日 2 回投与、↑:増加・上昇・亢進、↓:減少、NZW:New Zealand White、PF:Pair Feed

X. 管理事項に関する項目

1. 規制区分

製剤: ビデュリオン皮下注用 2mg

劇薬、処方せん医薬品[注)]

注)注意－医師等の処方せんにより使用すること

有効成分: エキセナチド 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限 3 年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

遮光、2～8℃で保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、14. 適用上の注意」の項参照。

【参考】患者用使用説明書(製剤封入分) 次頁以降

IT 0220 JJAI

劇薬／処方せん医薬品（注意-医師等の処方せんにより使用すること）

週一回投与 2型糖尿病治療剤

ビデュリオン® 皮下注用 2mg 取扱説明書

持続性エキセナチド注射剤

●本剤の効果を最大限にするために、必ずこの取扱説明書を最後までよくお読みいただき、正しくご使用ください。

●この取扱説明書は、病状または治療に関して主治医から受けている指示に代わるものではありません。ビデュリオン®皮下注用2mg（以下、ビデュリオン®）の使用に関して問題がある場合は、主治医にご相談ください。

ビデュリオン®をご使用になる前に

ビデュリオン®について

●本剤は、週1回注射してください。ビデュリオン®には1回分の薬剤が入っており、使い切りの注射剤です（量や回数を変更しないでください）。

●注射針の取り扱いについては、この取扱説明書にも記載されていますが、主治医の指示がある場合は、それに従ってください。

●主治医から指示された方法で、注射をしてください。

●目の不自由な方がご使用になる場合は、操作法の訓練を受けた方の手助けを受けてください。

●自己注射に慣れるまでには時間がかかることがあります。中断することなくすべてのステップを完了できるよう、十分な時間をとってください。

保管方法

●未使用のビデュリオン®は、外箱に入れたまま、凍結させないように冷蔵庫（2～8℃）で保管してください。

●ビデュリオン®が凍結した場合はケースごと廃棄してください。

●外箱およびプラスチックのふたに記載されている使用期限を過ぎたビデュリオン®は使用しないでください。

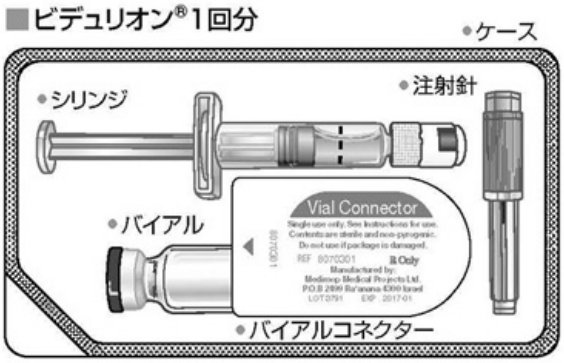
●ビデュリオン®は子供の手が届かないところに保管してください。

廃棄方法

●医療機関にご確認の上、シリンジおよび注射針を適切に廃棄してください。

●使用済みの部品は全て廃棄してください。

■ビデュリオン®1回分



▶ビデュリオン®のバイアルまたはシリンジ内に異物が混入していたり、破損または損傷している場合は使用しないでください。

▶使用中に破損や薬剤が注入できない場合は、すぐに作業を止め、医療機関もしくはコールセンターにお問い合わせください。

ビデュリオン®皮下注用2mgについてご質問や疑問がある場合は、医療機関もしくはコールセンターにお問い合わせください。

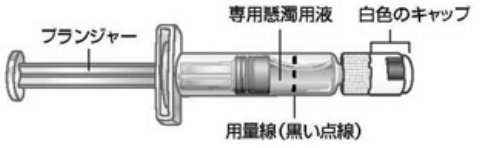
エキセナチド製剤 お問い合わせ先

受付時間／月～土 9:00～22:00（日除く）

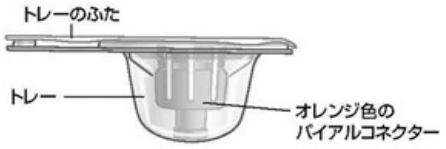
0120-189-550

各部の名称

シリンジ　薬剤を懸濁するための液体が入っています

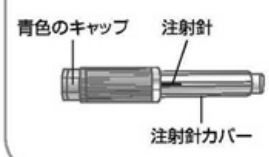


バイアルコネクター（トレー入り）　シリンジとバイアルを接続するための部品です



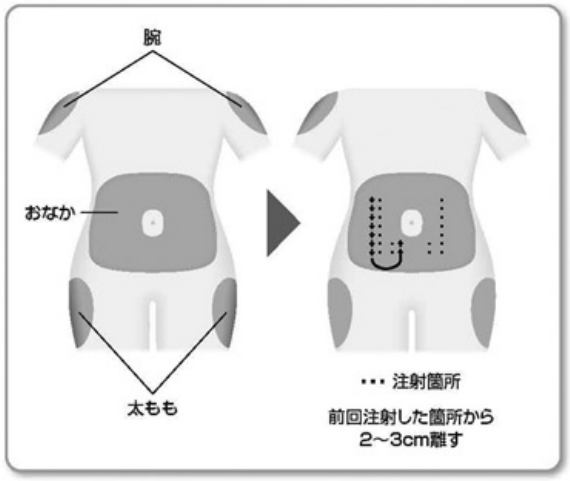
バイアル　薬剤が入っている容器です

注射針（専用）



注射部位について

注射できる部位は、おなか（腹部）、太もも（大腿部）、腕（上腕部）です。
どの部位に打てばよいかは、主治医の指示に従ってください。
また、前回注射した箇所から少しずらす（2～3cm離す）などして同じ場所に打ち続けないようにしてください。



STEP 1. 注射の準備

1. ビデュリオン®1回分と消毒用アルコール綿を清潔で平らな場所に用意してください。
2. 手を洗います。
3. ビデュリオン®のプラスチックのふたを開けます。
4. ケースから注射針、バイアル、バイアルコネクター、シリンジを取り出します。

   注意：ご使用の際は部品を机などから落とさないように慎重にお取り扱いください。
5. シリンジ内の液体が、無色透明で凍結していないこと、また異物が混入していないことを確認してください。

   シリンジ内に小さな気泡があっても問題ありません。
6.

   注射針の青色のキャップを回して外します。

   注射針はいったん置いておきます。

   注意：注射針の青色のキャップを外したところには触れないでください。
7.

   バイアル内に固着している粉末を側面や底からはがしてほぐすため、机等の硬いものの表面で数回軽く叩きます。

   注意：強く叩きすぎると、バイアルが破損することがあります。
8.

   バイアルの緑色のキャップを外します。
   バイアルはいったん置いておきます。

STEP 2. 部品の接続

9

バイアルコネクターの入ったトレーを持ち、紙のふたを開けます。

注意：オレンジ色のバイアルコネクターには触れないでください。

10

トレーを片手に持ち、もう片方の手でバイアルを持ちます。

11

左図のようにバイアルをオレンジ色のバイアルコネクターにまっすぐしっかりと奥まで押し込みます。

注意：バイアルをまっすぐに押し込まないとバイアルコネクターが破損することがあります。

12

オレンジ色のコネクターを付けたバイアルをトレーから取り出します。

13

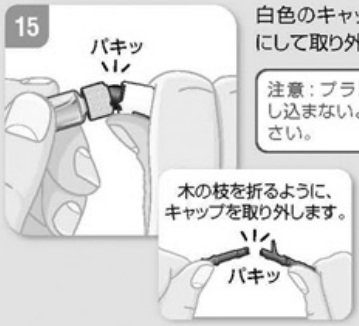
バイアルが左図のようにコネクターの奥までしっかりと接続されていることを確認してください。

確認後、バイアルはいったん置いておきます。

14

次に、シリンジのセットをします。
シリンジの胴体部分を持ち、もう片方の手で白色のキャップにある灰色部分（⬇）をしっかりと持ちます。

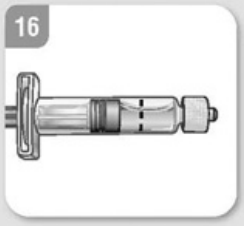
15



白色のキャップを折るようにして取り外します。

注意：プランジャーを押し込まないようにしてください。

16



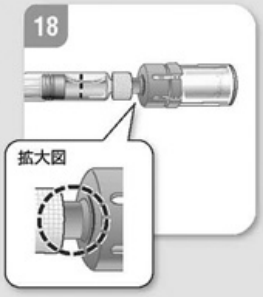
シリンジが左図のような状態になっていることを確認してください。

17

オレンジ色のバイアルコネクターを持ち、左図の矢印の方向に回し、シリンジと接続します。

注意：
・あまり固く回し過ぎないようにしてください。
・プランジャーを押し込まないようにしてください。

18



シリンジとバイアルコネクターが左図のように接続されていることを確認してください。

オレンジ色のバイアルコネクターの突起部分の一部（◌）が見えているのが正しい状態です。

次はSTEP 3. 薬剤の混和・シリンジへの吸引です。裏面をご参照ください。

STEP 3. 薬剤の混和・シリンジへの吸引

薬剤を混ぜたら速やかに注射してください。
一度混ぜた薬剤を保存し、後で注射することはできません。

19

親指でシリンジのプランジャーが止まるまで押し込み、シリンジ内の専用懸濁用液をバイアルの中に入れます。

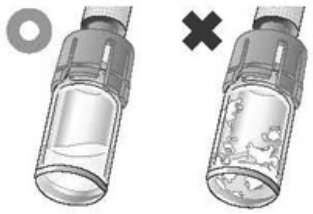
重要

手順 19 から 22 では、**親指でプランジャーを押し込んだ状態を保つようにしてください。**プランジャーは少し戻ってくるような感じがすることがありますが、**親指は離さないでください。**

20

プランジャーを押し込んだ状態で、液体と粉末が完全に混ざるまでよく振ってください。

重要



薬剤は十分に混ざると、均一に白く濁ります。粉末がバイアルの側面や底に固着しているようであれば、薬剤は十分に混ざっていません。
十分に混ざるまで、プランジャーを押し込んだ状態で、よく振ってください。

21

薬剤が十分に混ざったのが確認できたら、バイアルが上に来るようにシリンジを立てて持ちます。

このとき、親指でプランジャーが止まるまで押し込み、そのまま動かさないように保ちます。

22

薬剤を下に落とすため、片方の手でバイアルを軽くたたきます。
その際、プランジャーはそのまま動かさないよう保ちます。

バイアル内に小さな気泡があっても問題ありません。

23

ゴム栓の先端が黒い点線を越えるまで、プランジャーを引き下げ、薬剤をバイアルからシリンジ内に吸引します。

シリンジ内に小さな気泡があっても問題ありません。

24

片方の手でシリンジ本体を固定し、もう片方の手でオレンジ色のバイアルコネクターを持って左図の矢印の方向に回して取り外します。

注意：プランジャーを押し込まないようにしてください。

25

片方の手でシリンジを固定し、もう片方の手で注射針を持ち、左図の矢印の方向に回して、シリンジに取り付けます。

注意：まだ注射針カバーは外さないでください。

STEP 4. 注射

26

プランジャーのゴム栓の先端が黒い点線に重なるまで、プランジャーをゆっくりと押し込みます。

このとき、針から薬剤が出ても問題ありません。

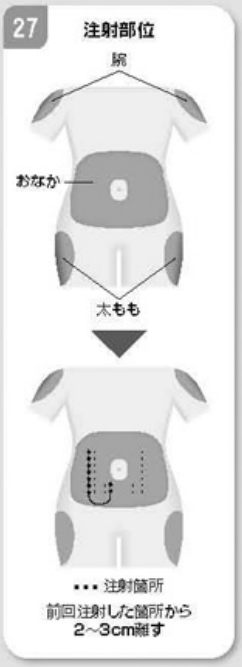
次に、親指をプランジャーから離します。注射針カバーをつけた状態のまま、シリンジを置いておきます。

重要

正しい用量を投与するために、以後の手順に進む際にはプランジャーのゴム栓の先端が黒い点線と重なったままの状態を保つようにしてください。

懸濁した薬剤の中に小さな気泡があっても、薬剤投与に影響はありません。

27



消毒用アルコールで注射部位を消毒します。

注射できる部位は、おなか(腹部)、太もも(大腿部)、腕(上腕部)です。どの部位に打てばよいかは、主治医の指示に従ってください。

また、前回注射した箇所から少しずらす(2~3cm離す)などして同じ場所に打ち続けないようにしてください。

28

シリンジの黒い点線付近の部分を持ってください。

29

注射針カバーを回さずにまっすぐ引いて取り外します。

注射針カバーを取り外す際、1、2滴の液体が漏れるかもしれませんが、問題ありません。

注意：この時まだプランジャーを押さないようにしてください。

30

注射部位をつまみ、注射針を皮膚にまっすぐ刺します。プランジャーが止まるまで押し込み、注射針を皮膚から抜きます。

重要

プランジャーが押し込めなかった場合、注射針が詰まっている可能性があります。
その時はすぐに作業を止め、慎重に注射針カバーを注射針にかぶせ、他の部品と共にケースに戻し、医療機関にお問い合わせください。

廃棄する

医療機関にご確認の上、シリンジおよび注射針を適切に廃棄してください。使用済みの部品は全て廃棄してください。

これで終了です。次は1週間後です。

よくある質問と回答

Q1. 冷蔵庫ではなく、室温で保管してしまったが使用してよいですか？

A1. 2～8℃での保管をお願いしています。旅行等でやむを得ず室温で保存した場合は、4週間以内に使用してください。その際、遮光にて保存し、30℃以下で保存してください。
（参照：「保管方法」の項）

Q2. 注射する曜日を変更してよいですか？

A2. 変更できます。ただし、前回の注射日より3日以上空いていることを確認してください。なお、頻繁に曜日を変更することはおすすめできません。

Q3. 注射し忘れてしまった場合、どうしたらよいですか？

A3. 気付いた時にすぐ注射してください。ただし、次の注射日が2日以内に迫っている場合は注射せず、それまで待ってください。3日以内に2本注射しないでください。

Q4. 注射針の取り付けができないときはどうしたらよいですか？

A4. まず、注射針の青色のキャップを外しているか確認し、次に注射針を回してシリンジにしっかりと固定してください。
（参照：STEP1.の6、STEP3.の25）

Q5. 一度混ぜた薬剤を、後から注射してもよいですか？

A5. 薬剤を混ぜたら速やかに注射してください。一度混ぜた薬剤を保存し、後で注射することはできません。すぐに注射しないと薬剤がシリンジの中で固まり、注射ができない原因となります。
（参照：STEP3.の上部！）

Q6. シリンジ内に気泡があるようだが、使用してよいですか？

A6. シリンジ内に小さな気泡が認められることがありますが、身体や投与量に影響はありません。ビデュリオン®は皮膚に注射するので、小さな気泡が残っていても問題ありません。

Q7. 粉末と薬液は、どれくらい混ぜればよいですか?

A7. 薬剤は十分に混ざると、均一に白く濁ります。バイアルの底や側面に粉末が付着している時は、粉末が混ざるまでしっかり振り混ぜてください。
（参照：STEP3.の20）

Q8. 注射針を皮膚に刺した後、プランジャーが押し込めない時は？

A8. 針が詰まった可能性があります。針を皮膚から抜き、すぐに作業を止め、慎重に注射針カバーを注射針にかぶせ、他の部品と共にケースに戻し、医療機関にお問い合わせください。（医療機関が休みの場合は、できる限り早い段階でお問い合わせください。）
（参照：STEP4.の30）

Q9. 注射針カバーをうまく外せない時はどうしたらよいですか？

A9. シリンジを持って、注射針カバーを回さず、まっすぐ引いてください。
（参照：STEP4.の29）

ビデュリオン®皮下注用2mgについてご質問や疑問がある場合は、医療機関もしくはコールセンターにお問い合わせください。

エキセナチド製剤 お問い合わせ先

受付時間／月～土 9:00～22:00(日除く)

0120-189-550

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大淀中1丁目1番88号

販売提携
ブリストル・マイヤーズ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

BD002A B504
BD/12-12/0001/14-11
IT 00220 JJAI
2013年4月作成

5. 承認条件等

該当しない

6. 包　装

ビデュリオン皮下注用 2mg：1 キット

［注射剤（バイアル）：1 本、専用懸濁用液 0.75mL（シリンジ）：1 本、バイアルコネクター：1 個、注射針 1 本］

7. 容器の材質

バイアル：ガラス、ポリプロピレン、ブロモブチル製ゴム、アルミニウム

バイアルコネクター：ポリカーボネート

シリンジ：ガラス、ポリプロピレン、ブロモブチル製ゴム

針カバー、キャップ：ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分　：　バイエッタ皮下注

同効薬　　：　リラグルチド（遺伝子組換え）

9. 国際誕生年月日

2005 年 4 月 28 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：　2012 年 3 月 30 日

承認番号：ビデュリオン皮下注用 2mg　22400AMX00664

11. 薬価基準収載年月日

2013 年 2 月 22 日

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

2012 年 3 月 30 日から 2018 年 10 月 26 日（バイエッタ皮下注の残余期間）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は新医薬品であるため、療養担当規則（保険医療機関及び保険医療養担当規則）に基づき、薬価基準収載後 1 年を経過する月の末日まで、投薬期間は 1 回 14 日分を限度とされている。

16. 各種番号

(1) 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

ビデュリオン皮下注用 2mg：2499411G3029

(2) HOT 番号

ビデュリオン皮下注用 2mg：1222906010101

(3) レセプト電算コード

ビデュリオン皮下注用 2mg：622229001

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

1. Iwamoto, K. et al., Endocr J., 56, 8, 951-962, 2009. (030-307706)(DMA9-0001).

2. Inagaki, N: Clin Ther, 34, 9, 1892-1908, 2012. (030-307825)(DMB2-0001).

3. 社内資料:国内第Ⅲ相比較試験(GWBX 試験)26 週. (030-308006).

4. 社内資料:国内第Ⅲ相比較試験(GWBX 試験)52 週. (030-308008).

5. Ji,L., et al.: J. Diabetes Investig, 4, 1, 53-61, 2013. (030-308103)(DMB3-0001).

6. Onishi, Y., et al. :J. Diabetes Investig., 4, 2, 182-189, 2013. (030-308168)(DMB3-0006).

7. 社内資料:アジア地域での第Ⅲ相比較試験(GWCK 試験)26 週. (030-308007).

8. 社内資料:アジア地域での第Ⅲ相比較試験(GWCK 試験)52 週. (030-308009).

9. Fineman, M. et al., Clin Pharmacokinet, 50, 1, 65-74,2011. (030-307696)(DMB1-0001).

10. 社内資料:投与部位による薬物動態. (030-308005).

11. Drucker, D.J.,Lancet, 372, ,9645,1240-1250, 2008. (030-307718)(DMA8-0002).

12. Bergenstal, R.M., Lancet, 376, 9739, 431-439, 2010. (030-307691)(DMB0-0004).

13. Blevins. T., J. Clin. Endocrinol Metab., 96, 5, 1301-1310, 2011. (030-307710)(DMB1-0003).

14. Diamant, M: Lancet, 375(9733)2234-2243(2010). (030-307692)(DMB0-0003).

15. Norwood, P., Clin. Ther., 34, 10, 2082-2090, 2012. (030-307961)(DMB2-0006).

16. 社内資料:エキセナチド抗体と HbA1c 変化量. (030-308019).

17. Linnebjerg, H. et al., Br J Clin Pharmacol,64,3,317-327,2007. (030-307694)(DMA7-0002).

18. Linnebjerg, H. et al., Int J Clin Pharmacol Ther, 49, 2, 99-108, 2011. (030-307716)(DMB1-0002).

19. Drucker, D.J., Diabetes Care,26,10,2929-2940,2003. (030-307699)(DMA3-0002).

20. Göke, R. et al., J Biol Chem,268,26,19650-19655,1993. (030-307711)(DM93-0001).

21. 社内資料:薬効薬理試験(in vivo、ラット). (030-308018).

22. Young, A.A. et al., Diabetes,48,5,1026-1034,1999. (030-307698)(DM99-0001).

23. Parkes, D.G. et al., Metabolism,50,5,583-589,2001. (030-307731)(DMA1-0001).

24. 社内資料:グルカゴン分泌抑制作用. (030-308016).

25. 社内資料:胃内容物排出遅延作用(ラット). (030-308017).

26. Gedulin, B.R. et al., Endocrinology,146,4,2069-2076,2005. (030-307707)(DMA5-0004).

27. 社内資料:膵β細胞に対する作用. (030-308001).

28. Gedulin, B. et al., Diabetologia,44,Suppl 1,A197(Abstract 758),2001. (030-308096)(DMA1-0002).

29. 社内資料:薬物動態学的特性(外国人、LAR-103 試験より). (030-308027).

30. 社内資料:26 週間反復投与データ(第Ⅲ相比較試験:GWBX 試験). (030-308020).

31. 社内資料:腎機能障害患者における薬物動態. (030-308028).

32. 社内資料:エキセナチド抗体の影響. (030-308039).

33. 社内資料:薬物相互作用(胃内容物排出遅延作用:外国人での成績). (030-308043).

34. Kothare, P.A. et al., Int J Clin Pharmacol Ther,45,2,114-120,2007. (030-307709)(DMA7-0001).

35. Soon, D. et al., J Clin Pharmacol,46,10,1179-1187,2006. (030-307713)(DMA6-0002).

36. 社内資料:薬物動態学的相互作用　リシノプリル併用(外国人). (030-308035).
37. Kothare, P.A. et al., J Clin Pharmacol,45,9,1032-1037,2005. (030-307712)(DMA5-0005).
38. Kothare, P.A., et al.: BMC Clin.Pharmacol., 12(8),doi:10.1186/1472-6904-12-8,2012. (030-307936)(DMB2-0002).
39. 社内資料:母集団解析による薬物体内動態変動要因(外国人). (030-308038).
40. 社内資料:バイオアベイラビリティ. (030-308036).
41. 社内資料:クリアランス、分布容積. (030-308037).
42. 社内資料:薬物動態-分布(血液、胎盤関門通過性). (030-308034).
43. Hiles, R.A. et al., Hum Exp Toxicol,22,12,623-628,2003. (030-307742)(DMA3-0001).
44. 社内資料:乳汁中への移行　動物実験. (030-308025).
45. 社内資料:代謝(参考　in vitro). (030-308026).
46. Copley, K. et al. Curr Drug Metab, 7(4), 367-374,(2006). (030-307960)(DMA6-0001).
47. 斎藤史郎 他:日本臨床,49,増刊 糖尿病 下巻,653-658,1991. (030-308048)(DM91-0002).
48. ジョスリン糖尿病学, 955-956,1995. (030-308067)(DM95-0002).
49. 片桐秀樹:診断と治療,84,9,1683-1686,1996. (030-308051)(DM96-0001).
50. 糖尿病療養指導士のための糖尿病の生活指導ガイドライン,139-143,2000. (030-308064)(DMA0-0001).
51. ジョスリン糖尿病学,451-458,1995. (030-308066)(DM95-0001).
52. 山之内国男:日本臨床,55,増刊,89-93,1997. (030-308050)(DM97-0001).
53. 糖尿病療養指導の手びき 改訂第 2 版,208-211,2001. (030-308065)(DMA1-0003).
54. 日本糖尿病学会 編, 糖尿病治療ガイド,11-12,2012-2013. (030-308044)(DMB2-0005).
55. インクレチン(GLP-1 受容体作動薬と DPP-4 阻害薬)の適正使用に関する委員会 (http://www.jds.or.jp/jds_or_jp0/uploads/photos/797.pdf).
56. 田原保宏 他:臨床と薬物治療,9,2,176-179,1990. (030-308052)(DM90-0002).
57. 猪尾和弘:糖尿病・その素因のある患者への投薬,68-81,1994. (030-308047)(DM94-0002).
58. 望月恵子:この薬の多剤併用副作用, 医歯薬出版, 第 1 版, 6-11, 1996. (030-308092)(DM94-0003).
59. 仲川義人:医薬品相互作用, 医薬ジャーナル社, 第 2 版, 778-779, 1998. (030-308093)(DM98-0008).
60. 橋本俊彦:看護のための最新医学講座, 8 糖尿病と合併症, 中山書店, 第 1 版, 14-22, 2001. (030-308091)(DMA1-0016).
61. Weber, G. et al., SOUTH AFRICAN MEDICAL JOURNAL,474-475,1967. (030-308071)(DM67-0001).
62. DIABETES, NUTRITION AND METABOLISM,2,1,75-93,1989. (030-308097)(DM89-0001).
63. 横山直方:日本臨床,49,増刊 糖尿病 下巻,659-664,1991. (030-308049)(DM91-0001).
64. 岩倉敏夫 他:糖尿病,53,7,505-508,2010. (030-307687)(DMB0-0002).
65. Lopez-Ruiz A. et al., Pharm World Sci, 32, 5, 559-561, 2010. (030-307903)(DMB0-0001).
66. Yamaguchi K., et al., J Control Release, 24, 81-93, 1993. (030-308076)(DM93-0005).
67. Calara, F. et al., Clin Ther, 27, 2, 210-215, 2005. (030-307723)(DMA5-0002).
68. 社内資料:遺伝毒性試験. (030-308004).

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2011 年 6 月に欧州連合（EU）において承認され、現在、英国、ドイツ、ルーマニア、アイルランドで市販されている。米国では 2012 年 1 月に承認された。

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、海外での承認状況とは異なる。

【効能・効果】

2 型糖尿病

ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤（各薬剤単独療法又は併用療法を含む）による治療で十分な効果が得られない場合に限る。

【用法・用量】

通常、成人には、エキセナチドとして、2mg を週に 1 回、皮下注射する。

主な海外での承認・販売状況（2013 年 1 月現在）

国名	米国	EU
剤形・販売名	BYDUREON	BYDUREON
発売会社	Amylin Pharmaceutical Inc.	Lilly Pharma
販売開始年	2012 年	2011 年
剤形	注射剤	注射剤
含量（規格）	注射剤（キット製品、専用懸濁用液で用時懸濁して用いる。）・1 バイアル中エキセナチドとして 2 mg 含有	注射剤（キット製品、専用懸濁用液で用時懸濁して用いる。）・1 バイアル中エキセナチドとして 2 mg 含有
効能・効果	食事療法・運動療法を行っても十分な血糖コントロールが得られない成人の2型糖尿病患者への付加的治療として用いる。	以下の経口糖尿病治療薬の最大耐容量で十分な血糖コントロールが得られない成人の 2 型糖尿病患者にこれらの薬剤と併用する。メトホルミン剤（Met）、スルホニルウレア剤（SU）、チアゾリジン系薬剤（TZD）、Met と SU 併用、Met と TZD 併用
用法・用量	週 1 回、2 mg を投与する。食事の有無にかかわらず、いつでも投与可能である。投与は皮下投与とすること。	週 1 回、2 mg を投与する。食事の有無にかかわらず、いつでも投与可能である。投与は皮下投与とすること。

下線部の効能・効果は本邦の承認事項と異なる。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に対する海外情報(FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験では、妊娠ウサギにエキセナチド 22 μg/kg/日(ヒトに本剤の 2mg を 1 週間に 1 回皮下投与した場合の血漿中曝露量の 49.5 倍)以上又は妊娠マウスに 68 μg/kg/日(ヒトに本剤の 2mg を 1 週間に 1 回皮下投与した場合の血漿中曝露量の 5.4 倍)以上を皮下投与した場合に、母動物の体重減少及び摂餌量低下に起因した胎児の発育遅延(ウサギ)、胎児骨格への影響並びに胎児と新生児の発育遅延(マウス)が報告されている。また、妊娠ラットに本剤 0.3mg/kg(ヒトに本剤の 2mg を 1 週間に 1 回皮下投与した場合の血漿中曝露量の 1.7 倍)以上を 3 日に 1 回皮下投与した場合、胎児の体重低下が認められたが、3mg/kg(ヒトに本剤の 2mg を 1 週間に 1 回皮下投与した場合の血漿中曝露量の 10.9 倍)まで催奇形性は認められなかった。]

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験(授乳マウス)では、乳汁中へ移行することが報告されている。]

出典	分類
米国 FDA:Pregnancy Category	C (2012 年 1 月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C (2012 年 11 月)[注)]

(注)オーストラリアの分類は、エキセナチドの分類を示す。

参考:分類の概要

FDA:Pregnancy Category

C:Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類:(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

C:Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児への投与

本邦における小児等への投与に関する記載は以下のとおりであり、欧州製品概要とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2012 年 1 月)	*Pediatric Use* - Safety and effectiveness of BYDUREON have not been established in pediatric patients. BYDUREON is not recommended for use in pediatric patients.
欧州製品概要 (2011 年 5 月)	*Paediatric population* The safety and efficacy of BYDUREON in children and adolescents aged under 18 years have not yet been established (see section 5.2). No data are available.

XIII. 備　考

その他の関連資料

該当資料なし